

PIELIKUMS I
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 10 mikrogramus darbepoetin alfa 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 10 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,4 ml (25 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/001 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/002 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/033 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 15 mikrogramus darbepoetin alfa 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 15 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,375 ml (40 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/003 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/004 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/034 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 20 mikrogramus darbepoetin alfa 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 20 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,5 ml (40 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/005 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/006 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/035 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 30 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 30 mikrogramus darbepoetin alfa 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 30 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,3 ml (100 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/007 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/008 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/036 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 40 mikrogramus darbepoetin alfa 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecinā uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/ nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās asins viskozitāte, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz QT intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 40 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,4 ml (100 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/009 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/010 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/037 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 50 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 50 mikrogramus darbepoetin alfa 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās asu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 50 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,5 ml (100 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/011 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/012 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/038 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 60 mikrogramus darbepoetin alfa 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroģēnfosfāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāts
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 60 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,3 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/013 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/014 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/039 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 80 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 80 mikrogramus darbepoetin alfa 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās asins viskozitāte, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam asins šūnu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 80 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,4 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/015 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/016 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/040 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 100 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 100 mikrogramus darbepoetin alfa 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroģēnfosfāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāts
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 100 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,5 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/017 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/018 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/041 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 130 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 130 mikrogramus darbepoetin alfa 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 130 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,65 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/069 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/070 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/071 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 150 mikrogramus darbepoetin alfa 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 150 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,3 ml (500 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/019 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/020 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/042 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 300 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 300 mikrogramus darbepoetin alfa 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 300 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,6 ml (500 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/021 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/022 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/043 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 500 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pilnšļirce satur 500 mikrogramus darbepoetin alfa 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams pilnšļircē gatavs lietošanai. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pilnšļirces ar 500 µg Nespo šķīdumu injekcijām 1 ml (500 µg/ml).

Pilnšļirces var būt gan blisteriekpakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Pilnšļirces ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/031 – 1 iepakojums blisterī
EU/1/01/184/032 – 4 iepakojumi blisterī
EU/1/01/184/044 – 1 iepakojums bez blistera

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 15 mikrogramus darbepoetin alfa 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams flakonos. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoidām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni.

Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).

- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATĶ kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoētīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoētīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoētīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoētīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoētīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoētīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoētīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas oglehidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoētīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīga no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā oglehidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoētīna receptori.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējās injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 μg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 μg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 μg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 μg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas

terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetīna alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetīna alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetīna alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (V_{ss}) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgās terapijas, ievadot darbepoetīna alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā

lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārsu) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļas kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās asins apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnfosfāts

Nātrija dihidrogēnfosfāts

Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad flakons ir izņemts no ledusskapja un sasilis līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tas vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir viens vai četri caurspīdīga stikla flakons(i) ar gumijas aizbāzni(žņiem) ar 15 µg Nespo šķīdumu injekcijai 1 ml (15 µg/ml).

Flakoni ir izgatavoti no 1. klases stikla ar gumijas aizbāžņiem, kas ir pārklāti ar fluorpolimēru.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no flakona. Zāles, kas paliek flakonā, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas flakonam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/023 – 1 iepakojums

EU/1/01/184/024 – 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.emea.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 25 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 25 mikrogramus darbepoetin alfa 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams flakonos. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroģēnfosfāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāts
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad flakons ir izņemts no ledusskapja un sasilis līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tas vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir viens vai četri caurspīdīga stikla flakons(i) ar gumijas aizbāzni(žņiem) ar 25 µg Nespo šķīdumu injekcijai 1 ml (25 µg/ml).

Flakoni ir izgatavoti no I. klases stikla ar gumijas aizbāžņiem, kas ir pārklāti ar fluoropolimēru.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no flakona. Zāles, kas paliek flakonā, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas flakonam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/025 – 1 iepakojums
EU/1/01/184/026 – 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 40 mikrogramus darbepoetin alfa 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams flakonos. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad flakons ir izņemts no ledusskapja un sasilis līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tas vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir viens vai četri caurspīdīga stikla flakons(i) ar gumijas aizbāzni(žņiem) ar 40 µg Nespo šķīdumu injekcijai 1 ml (40 µg/ml).

Flakoni ir izgatavoti no I. klases stikla ar gumijas aizbāžņiem, kas ir pārklāti ar fluoropolimēru.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no flakona. Zāles, kas paliek flakonā, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas flakonam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/027 – 1 iepakojums
EU/1/01/184/028 – 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 60 mikrogramus darbepoetin alfa 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) flakonā.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo pieejams flakonos. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrijs hidroģēnfosfāts
Nātrijs dihidroģēnfosfāts
Nātrijs hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad flakons ir izņemts no ledusskapja un sasilis līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tas vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojumā ir viens vai četri caurspīdīga stikla flakons(i) ar gumijas aizbāzni(žņiem) ar 60 µg Nespo šķīdumu injekcijai 1 ml (60 µg/ml).

Flakoni ir izgatavoti no I. klases stikla ar gumijas aizbāžņiem, kas ir pārklāti ar fluoropolimēru.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no flakona. Zāles, kas paliek flakonā, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas flakonam ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, un zāles injicē lēnām, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/029 – 1 iepakojums
EU/1/01/184/030 – 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 10 mikrogramus darbepoetin alfa 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 10 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,4 ml (25 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/045 1 iepakojums
EU/1/01/184/057 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 15 mikrogramus darbepoetin alfa 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 15 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,375 ml (40 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/046 1 iepakojums
EU/1/01/184/058 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 20 mikrogramus darbepoetin alfa 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām audu apgādē ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 20 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,5 ml (40 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/047 1 iepakojums
EU/1/01/184/059 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 30 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 30 mikrogramus darbepoetin alfa 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemieloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 30 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,3 ml (100 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/048 1 iepakojums
EU/1/01/184/060 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 40 mikrogramus darbepoetin alfa 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 40 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,4 ml (100 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/049 1 iepakojums
EU/1/01/184/061 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 50 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 50 mikrogramus darbepoetin alfa 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar gēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemieloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 50 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,5 ml (100 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/050 1 iepakojums
EU/1/01/184/062 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 60 mikrogramus darbepoetin alfa 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktoros kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 60 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,3 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/051 1 iepakojums
EU/1/01/184/063 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 80 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mikrogramus darbepoetin alfa 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemieloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās asins viskozitāte, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 80 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,4 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/052 1 iepakojums
EU/1/01/184/064 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 100 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 100 mikrogramus darbepoetin alfa 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemieloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir $0,45 \mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu $0,75 \mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 100 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,5 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/053 1 iepakojums
EU/1/01/184/065 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 130 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 130 mikrogramus darbepoetin alfa 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemioloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojot Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 130 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,65 ml (200 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/072 1 iepakojums
EU/1/01/184/073 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 150 mikrogramus darbepoetin alfa 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemieloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetin alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcreģistrācijas pieredze

Pēcreģistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 150 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,3 ml (500 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/054 1 iepakojums
EU/1/01/184/066 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 300 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 300 mikrogramus darbepoetin alfa 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemieloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauro specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemieloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidrogēnfosfāts
Nātrija dihidrogēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 300 µg Nespo šķīdumu injekcijām 0,6 ml (500 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/055 1 iepakojums
EU/1/01/184/067 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 500 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 500 mikrogramus darbepoetin alfa 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām (injekcija) pildspalvveida pilnšļircē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1 Terapeitiskās indikācijas

Simptomātiskas anēmijas terapija, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (HNM) pieaugušajiem pacientiem un bērniem.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem, kam konstatēts nemieloīds ļaundabīgs audzējs, un kas saņem ķīmijterapiju.

4.2 Devas un lietošanas veids

Terapiju ar Nespo uzsāk ārsts, kuram ir pieredze iepriekšminēto indikāciju gadījumos.

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē gatavs lietošanai. Nespo ievadīt ar pildspalvveida pilnšļirci drīkst tikai zem ādas. Instrukcijas par sagatavošanu, lietošanu un iznīcināšanu ir sniegtas 6.6. apakšpunktā.

Simptomātiskas anēmijas terapija pieaugušajiem pacientiem un bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis. Nespo jāievada subkutāni vai intravenozi hemoglobīna līmeņa paaugstināšanai, lai tas nepārsniegtu 12 g/dl (7,5 mmol/l). Subkutāna lietošana ir ieteicama pacientiem, kuriem neveic hemodialīzi, lai izvairītos no injicēšanas perifērajās vēnās.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Nav pieļaujama hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās vairāk par 2 g/dl (1,25 mmol/l) četru nedēļu laikā. Gadījumā kad tas notiek, jāveic atbilstoša devas korekcija kā norādīts.

Terapiju ar Nespo iedala divos posmos – korekcijas fāze un uzturēšanas fāze. Pieaugušajiem pacientiem un bērniem ieteikumi ir doti atsevišķi. Bērniem jaunākiem par 1 gadu ārstēšana nav pētīta:

Pieaugušajiem pacientiem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Subkutāno vai intravenozo injekciju sākotnējā deva ir 0,45 µg/kg uz ķermeņa masas, vienreizējai injekcijai reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 µg/kg var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Uzturošā fāze

Uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Slimniekiem bez dialīzēm, līdzko hemoglobīna mērķa līmenis sasniegts ar ievadīšanu vienreiz divās nedēļās, var pāriet uz Nespo ievadi subkutāni vienreiz ik mēnesi. Sākotnēji var ievadīt zemādā vienreiz mēnesī Nespo devu, kas atbilst divām iepriekšējām vienreiz divās nedēļās devām.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamo hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Klīniskajos pētījumos ir pierādīts, ka pieaugušajiem pacientiem, kas vienu, divas vai trīs reizes nedēļā saņem *r-HuEPO*, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo nedēļas devu (µg/nedēļā) var noteikt, izdalot *r-HuEPO* kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 200. Katru otro nedēļu ievadāmo Nespo sākotnējo devu (µg/katru otro nedēļu) var noteikt, *r-HuEPO* kopējo kumulatīvo devu, kas tiek ievadīta divu nedēļu laikā, izdalot ar 200. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja *r-HuEPO* aizstāj ar

Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Bērniem ar hronisku nieru mazspēju

Korekcijas fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam sākotnējā deva ir 0,45 $\mu\text{g/kg}$ ķermeņa masas, ievadot subkutāni vai intravenozi kā vienreizēju injekciju reizi nedēļā. Alternatīvi, slimniekiem bez hemodialīzēm sākotnējo devu 0,75 $\mu\text{g/kg}$ var ordinēt subkutāni vienā injekcijā ik divās nedēļās. Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums ir neadekvāts (mazāk par 1 g/dl (0,6 mmol/l) četru nedēļu laikā), devu palielina par aptuveni 25%. Devu nepalielina biežāk kā reizi četrās nedēļās.

Ja hemoglobīna līmeņa palielinājums četru nedēļu laikā pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l), devu samazina par aptuveni 25%. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, līdz tas nostabilizējas. Pēc tam hemoglobīna līmeni var pārbaudīt pēc garākiem intervāliem.

Ieteikumi hemoglobīna līmeņa korekcijai bērniem no 1 līdz 10 gadu vecumam nav pieejami.

Uzturošā fāze

Bērniem ≥ 11 gadu vecumam, uzturošā fāzē Nespo var turpināt ievadīt vienā injekcijā vienreiz nedēļā vai vienreiz ik divās nedēļās. Pacientiem, kuriem veic dialīzi, mainot Nespo dozēšanas režīmu (jeb "devu") no vienas reizes nedēļā uz vienu reizi katru otro nedēļu, sākumā jāsaņem deva, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz nedēļā saņemto devu. Pacientiem, kuriem neveic dialīzi, tiklīdz hemoglobīna mērķa līmenis ir ticis sasniegts ar devu ko ievada vienu reizi katru otro nedēļu, Nespo drīkst ievadīt zemādā vienu reizi mēnesī lietojot sākotnējo devu, kas ir divreiz lielāka par iepriekšējo vienreiz katru otro nedēļu saņemto devu.

Klīniski dati par pacientiem bērnu vecumā no 1-18 gadiem parādīja, ka pacienti, kas divas vai trīs reizes nedēļā saņem r-HuEPO, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada reizi nedēļā, un tie, kas saņem r-HuEPO reizi nedēļā, var mainīt terapiju uz Nespo, ko ievada vienreiz katru otro nedēļu. Nespo sākotnējo devu bērniem ($\mu\text{g/nedēļā}$), ko ievada reizi nedēļā vai katru otro nedēļu, var noteikt, izdalot r-HuEPO kopējo nedēļas devu (SV/nedēļā) ar 240. Individuālo atšķirību dēļ ir paredzama titrēšana līdz optimālajai terapijas devai konkrētiem pacientiem. Ja r-HuEPO aizstāj ar Nespo, hemoglobīna līmenis ir jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, turklāt jāizmanto tas pats lietošanas veids.

Deva jātitrē kā nepieciešams, lai uzturētu hemoglobīnu mērķa līmenī.

Lai uzturētu vēlamu hemoglobīna līmeni, devu ieteicams koriģēt, mainot to par aptuveni 25%.

Ja hemoglobīna līmeņa paaugstināšanās pārsniedz 2 g/dl (1,25 mmol/l) četrās nedēļās, devu samazina apmēram par 25%, atkarībā no palielināšanās līmeņa. Ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), jādomā par devas samazināšanu. Ja hemoglobīna līmenis turpina paaugstināties, deva jāsamazina par aptuveni 25%. Gadījumā, kad hemoglobīna līmenis turpina pieaugt pēc devas samazināšanas, lietošana uz laiku jāpārtrauc līdz hemoglobīna līmenis sāk samazināties, un tad terapiju atsāk, iepriekšējo devu samazinot par apmēram 25%.

Pacientus rūpīgi jānovēro, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva.

Pēc tam, kad deva vai terapijas shēma ir koriģēta, hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās. Terapijas uzturēšanas posmā deva nav jāmaina biežāk kā reizi divās nedēļās.

Ja maina ievadīšanas veidu, jālieto tāda pati deva, bet hemoglobīna līmenis jāpārbauda vienu reizi nedēļā vai reizi divās nedēļās, lai var veikt atbilstošas devas korekciju un saglabāt vēlamo hemoglobīna līmeni.

Ķīmijterapijas izraisītas simptomātiskas anēmijas terapija vēža slimniekiem

Pacienti ar anēmiju (t.i., hemoglobīna koncentrācija ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) Nespo jāievada subkutānas injekcijas veidā, lai paaugstinātu hemoglobīna līmeni nepārsniedzot 12 g/dl (7,5 mmol/l). Anēmijas simptomi un izpausmes var atšķirties atkarībā no vecuma, dzimuma, un, slimības stadijas; ārstam individuāli jāizvērtē pacienta klīniskā aina un stāvoklis.

Sakarā ar variabilitāti pacienta organismā var tikt novēroti individuāli pacienta hemoglobīna līmeņi virs un zem mērķa hemoglobīna līmeņa. Hemoglobīna līmeņa variabilitāti jāattiecina uz dozēšanas taktiku, ņemot vērā mērķa hemoglobīna robežas no 10 g/dl (6,2 mmol/l) līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l). Jāizvairās no ilgstoši virs 12 g/dl (7,5 mmol/l) uzturēta hemoglobīna līmeņa; tālāk aprakstīti ieteikumi pareizai devas korekcijai gadījumos, kad novēroti hemoglobīna līmeņi, kas pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Ieteicamā sākotnējā deva ir 500 μ g (6,75 μ g/kg), ko ievada vienu reizi ik trijās nedēļās vai var ordinēt 2,25 μ g/kg ķermeņa masas vienreiz nedēļā. Ja pacienta klīniskā reakcija (nogurums, hemoglobīna reakcija) pēc deviņām nedēļām nav adekvāta, turpmāka terapija var būt neefektīva.

Nespo terapija jāpārtrauc apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas beigām.

Līdzko konkrētam pacientam terapeitiskais mērķis sasniegts, deva jāsamazina par 25 - 50%, nodrošinot lai adekvātai anēmijas ārstēšanai tiktu lietota mazākā apstiprinātā Nespo deva. Jāapsver piemērota devu titrēšana starp 500 μ g, 300 μ g, un 150 μ g.

Pacienti rūpīgi jānovēro, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), deva jāsamazina par aptuveni 25 to 50%. Nespo lietošana uz laiku jāpārtrauc, ja hemoglobīna līmenis pārsniedz 13 g/dl (8,1 mmol/l). Pēc tam kad hemoglobīna līmenis samazinās līdz 12 g/dl (7,5 mmol/l) vai zemāk, terapiju var atsākt, samazinot iepriekšējo devu par apmēram 25%.

Ja hemoglobīna paaugstināšanās ir lielāka par 2 g/dl (1,25 mmol/l) 4 nedēļās, deva jāsamazina par 25 - 50%.

4.3 Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret darbepoetīnu alfa, *r-HuEPO* vai jebkuru palīgvielu.

Slikti kontrolējama hipertensija.

4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārīga informācija

Visiem pacientiem jākontrolē asinsspiediens, it īpaši uzsākot Nespo terapiju. Ja asinsspiedienu ir grūti kontrolēt, uzsākot atbilstošus pasākumus, hemoglobīnu var samazināt, samazinot Nespo devu vai apturot tā lietošanu (skatīt apakšpunktu 4.2).

Lai nodrošinātu efektīvu eritropoēzi, visiem pacientiem jānosaka dzelzs līmeni pirms terapijas un terapijas laikā; var būt nepieciešama papildu dzelzs preparātu terapija.

Ja nav reakcijas uz terapiju ar Nespo, nekavējoties jāmeklē iespējamie cēloņi. Dzelzs, folskābes vai B12 vitamīna trūkums samazina eritropoēzi stimulējošo faktoru efektivitāti, tāpēc šis trūkums ir jānovērš. Interkurentas infekcijas, iekaisumi vai traumas, slēpts asins zudums, hemolīze, smaga alumīnija intoksikācija, vienlaicīgas hematoloģiskas slimības vai kaulu smadzeņu fibroze, arī var ietekmēt eritropoētisko reakciju. Izmeklējumiem jāietver arī retikulocītu skaita noteikšana. Ja tiek izslēgti tipiskie atbildreakcijas trūkuma cēloņi un pacientam ir retikulocitopēnija, jāapsver kaulu smadzeņu izmeklēšanas nepieciešamība. Ja kaulu smadzenes atbilst PRCA, jāpārbauda antivielas pret eritropoetīnu.

Saistībā ar rekombinantiem eritropoētiskajiem proteīniem, tai skaitā darbepoetīnu alfa, ir konstatēta eritrocītu aplāzija, ko izraisa neitralizējošas antieritropoetīna antivielas. Par to tika ziņots pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Konstatēts, ka šīs antivielas krustoti reaģē ar visiem eritropoētiskajiem proteīniem, un pacientiem, kuriem ir aizdomas vai ir apstiprināts, ka viņiem ir eritropoetīnu neitralizējošas antivielas, nav jāpāriet uz darbepoetīnu alfa (skatīt apakšpunktu 4.8).

Visos Nespo pētījumos aktīvas aknu slimības tika izslēgtas, tāpēc nav pieejami dati par pacientiem ar aknu darbības traucējumiem. Bet tā kā Nespo un *r-HuEPO* tiek galvenokārt izvadīti caur aknām, jāievēro piesardzība, nozīmējot Nespo pacientiem ar aknu slimībām.

Jāievēro piesardzība, lietojot Nespo arī pacientiem, kam ir sirpjveida šūnu anēmija vai epilepsija.

Ja Nespo nepareizi lieto veseli cilvēki, var ievērojami palielināties hematokrīts. To var saistīt ar sirds un asinsvadu sistēmas darbības sarežģījumiem, kas apdraud dzīvību.

Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu), kas var izraisīt alerģiskas reakcijas.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju uzturošā hemoglobīna koncentrācija nedrīkst pārsniegt 4.2 apakšpunktā ieteiktā mērķa hemoglobīna līmeņa augšējo robežu. Klīniskajos pētījumos tika konstatēts paaugstināts mirstības, smagu sirds-asinsvadu sistēmas blakusparādību un pievades asinsvadu trombozes risks, lietojot eritropoēzi stimulējošos faktorus (ESAs - *erythropoiesis-stimulating agents*) mērķa hemoglobīna līmeņa sasniegšanai virs 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Dati par kontrolētiem klīniskajiem pētījumiem neuzrāda būtiskus, ar epoetīnu lietošanu izskaidrojamus ieguvumus gadījumos, kad hemoglobīna koncentrācija tika palielināta virs anēmijas ārstēšanai nepieciešamā līmeņa, un lai izvairītos no asins pārliešanas.

Nespo piesardzīgi jālieto pacientiem ar epilepsiju. Ir ziņots par krampjiem pacientiem, kuri saņēma Nespo.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Papildus dzelzs terapiju iesaka visiem pacientiem ar seruma feritīna līmeni zem 100 µg/l vai pacientiem, kam transferīna koncentrācija ir mazāka par 20%.

Pacientiem ar hronisku nieru mazspēju un klīniski pierādītu sirds išēmisko slimību vai hronisku sirds mazspēju, sasniedzamais hemoglobīna līmenis jānosaka individuāli. Šiem pacientiem ir jāsasniedz augšējais līmenis 12 g/dl (7,5 mmol/l) apmērā, ja vien nopietni simptomi (piemēram, stenokardija) neliek izvēlēties citu risinājumu.

Nespo terapijas laikā regulāri jāpārbauda seruma kālija līmenis. Ziņots, ka dažiem pacientiem Nespo terapijas laikā ir paaugstinājies kālija līmenis, kaut arī cēloņsakarība nav noteikta. Ja konstatē paaugstinātu vai pieaugošu kālija līmeni, jāapsver Nespo lietošanas pārtraukšana līdz kālija normāla līmeņa atgūšanai.

Vēža slimnieki

Ietekme uz audzēja augšanu

Epoetīni ir augšanas faktori, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas. Pastāv iespēja, ka epoetīni, tāpat kā visi augšanas faktori, var stimulēt audzēja augšanu. Vairākos kontrolētos pētījumos ar pacientiem, kuriem anēmija bija saistīta ar vēzi, epoetīni neuzrādīja kopējās dzīvildzes pagarināšanos vai audzēja progresēšanas riska samazināšanos.

Lietojot Nespo un citus eritropoēzi stimulējošos faktorus kontrolētos klīniskajos pētījumos, tika konstatēts:

- samazināts laiks līdz audzēja progresēšanai pacientiem ar progresējošu galvas un kakla vēzi, kuri saņēma staru terapiju laikā, kad tiem ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni virs 14 g/dl (8,7 mmol/l). ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.
- samazināta kopējā dzīvildze un mirstības pieaugums, kas izskaidrojams ar slimības progresēšanu 4 mēnešos pacientēm ar metastātisku krūts vēzi, kurām ķīmijterapijas laikā ievadīja devas, lai sasniegtu hemoglobīna līmeni no 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l).
- paaugstināts mirstības risks, lietojot devas hemoglobīna līmeņa 12 g/dl (7,5 mmol/l) sasniegšanai pacientiem ar aktīvu ļaundabīgu slimību, kuri nesaņem ne ķīmijterapiju ne staru terapiju. ESAs nav indicēti lietošanai šajā pacientu populācijā.

Ņemot vērā iepriekšminēto, dažos klīniskajos gadījumos pacientiem ar vēzi, anēmijas ārstēšanā priekšroka jādod asins pārliešanai. Lēmumu par rekombinanto eritropoetīnu lietošanu jāpamato ar ieguvuma/riska novērtējumu katram pacientam individuāli, ņemot vērā specifisko klīnisko kontekstu. Novērtējot jāņem vērā audzēja veids un tā stadija, anēmijas smaguma pakāpe, paredzamā dzīvildze, pacienta ārstēšanas apstākļi un pacienta izvēle (skatīt apakšpunktu 5.1).

Ja pacientiem ar solīdiem audzējiem vai limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem hemoglobīna līmenis pārsniedz 12 g/dl (7,5 mmol/l), stingri jāievēro 4.2. apakšpunktā aprakstītā devu pielāgošanas procedūra, lai samazinātu potenciālo trombemboliju risku. Regulāri jāpārbauda trombocītu skaits un hemoglobīna līmenis.

4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Līdz šim iegūtie klīniskie rezultāti neliecina par Nespo mijiedarbību ar citām vielām. Tomēr ir iespējams, ka varētu būt mijiedarbība ar zālēm, kas ir cieši saistās ar eritrocītiem, piem., ciklosporīnu, takrolimu. Ja darbepoetīna alfa lieto vienlaikus ar kādu no minētajām zālēm, jākontrolē šo zāļu līmenis asinīs un jākorrigē devas, paaugstinoties hemoglobīna līmenim.

4.6 Grūtniecība un zīdīšana

Klīniskie dati par Nespo lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz grūtniecību, embrionālo/augļa attīstību, dzemdībām vai pēcdzemdību attīstību neuzrāda.

Lietojot sievietēm grūtniecības laikā, jāievēro piesardzība.

Tā kā nav klīniskas pieredzes attiecībā uz sievietēm zīdīšanas periodā, Nespo nevajadzētu nozīmēt sievietēm, kas zīda bērnu. Ja Nespo terapija ir noteikti indicēta, sievietei jāpārtrauc zīdīšana.

4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav konstatēts, ka Nespo ietekmētu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Vispārīga informācija

Ziņots par nopietnām alerģiskām reakcijām, ieskaitot anafilaktisko reakciju, angioneirotisko tūsku, aizdusu, izsitumus un nātreni, kas saistītas ar darbepoetin alfa.

Pieredze, kas iegūta klīniskos pētījumos

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Dati, kas iegūti kontrolētos pētījumos, aptver 1357 pacientus, 766 pacientus, kas lietoja Nespo, un 591 pacientu, kas lietoja *r-HuEPO*. Nespo grupā 83% pacientu tika veikta dialīze un 17% netika veikta dialīze.

Sāpes injekcijas vietā tika saistītas ar terapiju pētījumos, kad Nespo tika ievadīts subkutāni. To konstatēja biežāk nekā izmantojot *r-HuEPO*. Sāpes injekcijas vietā parasti bija vieglas un pārejošas, un galvenokārt, radās pēc pirmās injekcijas.

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Hipertensija
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$)	Trombembolijas gadījumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Vēža slimnieki

Nevēlamās blakusparādības tika noteiktas pamatojoties uz kopējiem datiem, kas tika iegūti septiņos randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos Nespo pētījumos 2112 pacientiem (Nespo 1200, placebo 912). Klīniskos pētījumos tika iesaistīti pacienti ar norobežotiem audzējiem (piemēram, plaušu, krūts, resnās zarnas, olnīcu vēzis) un limfoīdām ļaundabīgām slimībām (piemēram, limfoma, multiplā mieloma).

Nevēlamo blakusparādību sastopamība saistībā ar Nespo terapiju, kas konstatēta kontrolētu klīnisko pētījumu laikā:

MedDRA orgānu sistēma	Sastopamība	Nevēlamās blakusparādības
Ādas un zemādas audu bojājumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Izsitumi/eritēma
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Trombembolijas gadījumi, ieskaitot plaušu emboliju
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Ļoti bieži ($\geq 1/10$)	Tūska
	Bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$)	Sāpes injekcijas vietā

Pēcregistrācijas pieredze

Pēcregistrācijas periodā lietojot Nespo tika konstatētas šādas nevēlamās blakusparādības:

- Izolēta sarkanās rindas šūnu aplāzija. Atsevišķos gadījumos saistībā ar Nespo terapiju ir ziņots par neitralizējošo antieritropoetīna antivielu izraisītu izolēto sarkanās rindas šūnu aplāziju (PRCA), pārsvarā pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuri zāles lietoja subkutāni. Gadījumos, ja diagnosticē PRCA, terapija ar Nespo jāpārtrauc un nedrīkst pāriet uz citu rekombinanto eritropoēzes proteīnu (skatīt apakšpunktu 4.4.).
- Alerģiskas reakcijas, ieskaitot anafilaktiskas reakcijas, angioneirotisko tūsku, ādas izsitumus un nātreni.
- Krampji.

4.9 Pārdozēšana

Nespo terapeitiskās devas robežas ir ļoti plašas. Pat pie ļoti augsta seruma līmeņa nav novēroti pārdozēšanas simptomi.

Policitēmijas gadījumā Nespo lietošanu uz laiku jāaptur (skatīt apakšpunktu 4.2.). Var izdarīt flebotomiju, ja tā ir klīniski indicēta.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antianēmisks līdzeklis, ATK kods: B03XA02.

Cilvēka eritropoetīns ir endogēns glikoproteīna hormons, kas ir galvenais eritropoēzes regulētājs, kas mijiedarbojas ar eritropoetīna receptoriem kaulu smadzeņu eritrocītu priekšteču šūnās. Eritropoetīna ražošana galvenokārt notiek nierēs un tiek regulēta, reaģējot uz pārmaiņām asinīs ar skābekli. Endogēnā eritropoetīna ražošana ir traucēta pacientiem ar hronisku nieru mazspēju, kuru anēmijas galvenais cēlonis ir eritropoetīna trūkums. Vēža slimniekiem, kas saņem ķīmijterapiju, anēmijas etioloģiju nosaka vairāki faktori. Šiem pacientiem eritropoetīna trūkums un eritrocītu priekšteču šūnu pazemināta reakcija uz endogēno eritropoetīnu ievērojami palielina šo slimnieku anēmiju.

Darbepoetin alfa eritropoēzi stimulējošais mehānisms ir tāds pats, kā endogēnajam hormonam. Darbepoetin alfa ir piecas N - saistītas ogļhidrātu ķēdes, savukārt endogēnajam hormonam un rekombinantajiem cilvēka eritropoetīniem (*r-HuEPO*) tās ir trīs. Papildus cukura atlikumi molekulāri ir atšķirīgi no atlikumiem endogēnajā hormonā. Palielinātā ogļhidrātu satura dēļ darbepoetin alfa ir garāks terminālais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar *r-HuEPO*, un tādējādi lielāka aktivitāte *in vivo*. Neraugoties uz molekulārajām izmaiņām, darbepoetin alfa saglabā ļoti šauru specifiskumu attiecībā uz eritropoetīna receptoriem.

Vēža slimnieki, kuri saņem ķīmijterapiju

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica ar 314 plaušu vēža slimniekiem, kas saņēma platīna preparātus saturošu ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas ($p < 0,001$).

Klīniskos pētījumos konstatēja, ka darbepoetin alfa ir līdzīga iedarbība, ja to ievada vienreizējas injekcijas veidā vai nu reizi ik trīs nedēļās, vai reizi ik 2 nedēļās, vai reizi ik nedēļu, nepalielinot kopējo devu.

Randomizētā, dubultaklā, multinacionālā pētījumā tika novērtēta Nespo terapijas drošība un efektivitāte, lietojot to reizi ik trīs nedēļās, lai samazinātu sarkano asins šūnu transfūziju nepieciešamību pacientiem, kuri saņem ķīmijterapiju. Šis pētījums tika veikts 705 pacientiem ar anēmiju un nemioloīdām ļaundabīgām slimībām, kuri saņēma vairāku ciklu ķīmijterapiju. Pacienti tika randomizēti, lai saņemtu Nespo pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās vai pa 2,25 µg /kg vienreiz nedēļā. Abās grupās deva tika samazināta par 40% no iepriekšējās devas (piem., pirmā devas samazināšana līdz 300 µg grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, un 1,35 µg /kg grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā), ja hemoglobīns daudzums palielinājās vairāk nekā par 1 g/dl 14 dienu laikā. Grupā, kas terapiju saņēma reizi ik trīs nedēļās, 72% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Grupā, kas terapiju saņēma vienreiz nedēļā, 75% pacientu bija nepieciešama devas samazināšana. Šis pētījums apstiprina, ka terapija pa 500 µg reizi ik trīs nedēļās ir salīdzināma ar lietošanu vienreiz nedēļā, neatkarīgi no tā, cik bieži pacienti bija saņēmuši vismaz vienu sarkano asins šūnu transfūziju laikā no 5. nedēļas līdz terapijas fāzes beigām.

Prospektīvā, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā klīniskajā pētījumā, ko veica 344 pacientiem ar anēmiju un limfoproliferatīviem ļaundabīgiem audzējiem, kuri saņem ķīmijterapiju, stipri samazinājās vajadzība pēc asins pārliešanas, kā arī konstatēja hemoglobīna līmeņa uzlabojumu ($p < 0,001$). Tāpat arī novēroja noguruma samazināšanos, ko mēra pēc Funkcionālās vēža terapijas izraisīta noguruma novērtējuma (*FACT-fatigue*) skalas.

Eritropoetīns ir augšanas faktors, kas primāri stimulē sarkano asins šūnu produkciju. Eritropoetīna receptori var atrasties uz dažādu audzēju šūnu virsmas.

Iesaistot kopumā 2833 pacientus piecos plaša mēroga kontrolētos pētījumos, no kuriem četri bija dubultakli, placebo kontrolēti pētījumi un viens bija atklāts pētījums, tika pētīta dzīvildze un audzēja progresēšana. Divos pētījumos tika iesaistīti pacienti, kuri tika ārstēti ar ķīmijterapiju. Hemoglobīna mērķa koncentrācija divos pētījumos bija > 13 g/dl; pārējos trīs pētījumos tā bija 12-14 g/dl. Atklātajā pētījumā netika konstatēta atšķirība kopējā dzīvildzē starp pacientiem, kurus ārstēja ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu un kontroles grupu. Četros placebo kontrolētos pētījumos kopējās dzīvildzes riska koeficients bija robežās starp 1,25 un 2,47 kontroles grupas labā. Šie pētījumi uzrādīja konsekvētu, nenoskaidrotu, statistiski nozīmīgu mirstības pieaugumu pacientiem, kam bija ar dažādiem izplatītiem audzējiem saistīta anēmija, un kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, salīdzinot ar kontroles grupu. Pētījumos iegūto kopējās dzīvildzes rezultātu nevar pietiekami izskaidrot ar trombožu un attiecīgo komplikāciju biežuma atšķirību starp pacientiem, kuri saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, un pacientiem, kuri atradās kontroles grupā.

Tika veikta arī sistemātiska analīze iesaistot vairāk nekā 9000 vēža slimniekus, kuri piedalījās 57 klīniskajos pētījumos. Kopējās dzīvildzes datu starpposmu analīzē aprēķinātais riska koeficients 1,08 norāda par labu kontroles grupai (95% TI: 0,99, 1,18; 42 pētījumi un 8167 pacienti).

Pacientiem, kas ārstēšanā saņēma rekombinanto cilvēka eritropoetīnu, konstatēja paaugstinātu trombembolisko atgadījumu relatīvo risku (RR 1,67, 95% TI: 1,35, 2,06, 35 pētījumi un 6769 pacienti). Tādēļ tas ir pamatots pierādījums, kas norāda uz iespējamu būtisku kaitējumu vēža pacientiem, kurus ārstē ar rekombinanto cilvēka eritropoetīnu. Šādu iznākumu pakāpe, uz kuru varētu attiecināt rekombinantā cilvēka eritropoetīna lietošanu, lai ķīmijterapiju saņemošiem pacientiem ar vēzi sasniegtu hemoglobīna koncentrāciju zem 13 g/dl ir neskaidra, jo daži pacienti ar šādiem rādītājiem tika iekļauti apskatītajos datos.

5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Sakarā ar paaugstināto ogļhidrātu saturu darbepoetīna alfa līmenis asinsritē saglabājas virs minimālās eritropoēzi stimulējošās koncentrācijas ilgāk nekā ekvivalenta *r-HuEPO* molārā deva, kas ļauj retāk ievadīt darbepoetīna alfa, iegūstot tādu pašu bioloģisko atbildes reakciju.

Pacienti ar hronisku nieru mazspēju

Darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības pacientiem ar hronisku nieru mazspēju ir pētītas klīniski pēc intravenozas un subkutānas injicēšanas. Darbepoetin alfa terminālais eliminācijas pusperiods ir 21 stunda (SD 7,5), ja to injicē intravenozi. Darbepoetin alfa klīrenss ir 1,9 ml/st/kg (SD 0,56) un sadalījuma tilpums (Vss) ir aptuveni vienāds ar plazmas tilpumu (50 ml/kg). Bioloģiskā pieejamība ir 37% zemādas injekcijas gadījumā. Pēc mēnesi ilgas terapijas, ievadot darbepoetin alfa subkutāni devā 0,6 – 2,1 µg/kg, terminālais eliminācijas pusperiods bija 73 stundas (SD 24). Subkutāni ievadīta darbepoetīna-alfa garākais eliminācijas pusperiods, salīdzinot ar intravenozu ievadīšanu, ir saistīts ar subkutānās absorbcijas kinētiku. Klīniskajos pētījumos novēroja minimālu uzkrāšanos, jebkurā lietošanas veidā. Preklīniskajos pētījumos konstatēja, ka nieru klīrenss ir minimāls (līdz 2% no kopējā klīrensa) un neietekmē seruma eliminācijas pusperiodu.

Eiropas klīniskajos pētījumos analizēja datus par 809 pacientiem, kas lietoja Nespo, lai noteiktu devu, kura vajadzīga hemoglobīna līmeņa uzturēšanai; netika konstatētas atšķirības starp vidējo nedēļas devu, ko ievada intravenozas vai subkutānas injekcijas veidā.

Darbepoetin alfa farmakokinētisko īpašību novērtējums bērniem (no 3 līdz 16 gadiem) ar hronisku nieru mazspēju (HNM), kuri vai nu saņem vai nesaņem dialīzi, noteica farmakokinētiskos profilus paraugu ņemšanas periodiem līdz pat 1 nedēļai (168 stundas) pēc vienreizējas subkutānas vai intravenozas devas ievadīšanas. Salīdzinot ar pieaugušo HNM pacientu farmakokinētiskajiem datiem, izmantojot tādu pašu paraugu ņemšanas ilgumu, salīdzinājums parādīja, ka darbepoetin alfa farmakokinētiskās īpašības bija līdzīgas HNM bērniem un pieaugušajiem. Pēc intravenozas ievadīšanas, pieaugušajiem un bērniem tika novērota aptuveni 25% atšķirība starp laukumu zem līknes (laikā no 0 līdz bezgalībai ($AUC[0-\infty]$); tomēr, šī atšķirība bija mazāka nekā 2-loku $AUC(0-\infty)$ diapazonā ko novēroja bērniem. Pēc subkutānas ievadīšanas $AUC(0-\infty)$ bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM. Eliminācijas pusperiods arī bija līdzīgs bērniem un pieaugušajiem ar HNM gan pēc intravenozas, gan subkutānas ievadīšanas.

Vēža slimnieki, kas saņem ķīmijterapiju

Pēc tam, kad pieaugušiem vēža slimniekiem subkutāni injicēja 2,25 µg/kg, vidēji darbepoetin alfa augstāko koncentrāciju 10,6 ng/ml (SD 5,9) apmērā, sasniedza vidēji 91 stundas (SD 19,7) laikā. Šie parametri bija atbilstoši devas lineārajai farmakokinētikai plašam devu diapazonam (0,5 līdz 8 µg/kg nedēļā un 3 līdz 9 µg/kg reizi divās nedēļās). Farmakokinētiskie parametri nemainījās, izmantojot vairākas devas 12 nedēļu laikā (devu ievadot katru nedēļu vai reizi divās nedēļās). Novēroja paredzēto (< divkārtšo) seruma koncentrācijas palielināšanos, tuvojoties stabilizācijai, bet nenovēroja negaidītu uzkrāšanos pēc atkārtotas ievadīšanas. Farmakokinētikas pētījumā slimniekiem ar ķīmijterapijas inducētu anēmiju, kam 6,75 µg/kg darbepoetin alfa ievadīja zemādā reizi ik trīs nedēļās kombinācijā ar ķīmijterapiju, ieguva terminālā eliminācijas pusperioda pilnu raksturojumu. Šajā pētījumā vidējais (SD) terminālais eliminācijas pusperiods bija 74 (SD 27) stundas.

5.3 Preklīniskie dati par drošību

Pētījumos ar žurkām un suņiem Nespo izraisīja ievērojamu hemoglobīna, hematokrīta, eritrocītu skaita un retikulocītu palielināšanos, kas atbilst paredzētajam farmakoloģiskajam efektam.

Uzskatīja, ka visas blakusparādības, lietojot ļoti lielas devas, ir saistītas ar pārspīlētu farmakoloģisku efektu (samazinās audu apgāde, jo ir palielinājusies asiņu viskozitāte). Tās ietvēra mielofibrozi un liesas hipertrofiju, kā arī *EKG-QRS* kompleksa paplašināšanos suņiem, bet netika novērota aritmija un ietekme uz *QT* intervālu.

Lietojo Nespo, nekonstatēja iespējamu genotoksicitāti, un Nespo neietekmēja nehematoloģisko šūnu vairošanos *in vitro* un *in vivo*. Hroniskas toksicitātes pētījumos nevienam audu tipam nenovēroja tumorogēnas vai negaidītas mitogēniskas reakcijas. Ilgstošos pētījumos ar dzīvniekiem nav novērtēts darbepoetin alfa kancerogēnais potenciāls.

Pētījumos ar žurkām un trušiem neguva klīniski nozīmīgus pierādījumus, ka Nespo nelabvēlīgi ietekmētu grūtniecību, embrija/augļa attīstību, dzemdības vai pēcdzemdību attīstību. Placentas caurlaidība bija minimāla. Nekonstatēja auglības pārmaiņas.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1 Palīgvielu saraksts

Nātrija hidroģēnfosfāts
Nātrija dihidroģēnfosfāts
Nātrija hlorīds
Polisorbāts 80
Ūdens injekcijām

6.2 Nesaderība

Saderības pētījumu trūkuma dēļ, Nespo ar citiem preparātiem sajaukt vai lietot infūziju veidā nedrīkst.

6.3 Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt.
Uzglabāt ārējā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Ambulatorai lietošanai, Nespo var izņemt no uzglabāšanas vietas, vienu reizi uz laiku, kas nepārsniedz vienreizēju septiņu dienu periodu, istabas temperatūrā (līdz 25°C). Pēc tam, kad pildspalvveida pilnšļirce ir izņemta no ledusskapja un sasilusi līdz istabas temperatūrai (līdz 25°C), tā vai nu jāizlieto 7 dienu laikā vai arī jāiznīcina.

6.5 Iepakojuma veids un saturs

Iepakojums, kurā ir viena vai četras pildspalvveida pilnšļirces ar 500 µg Nespo šķīdumu injekcijām 1 ml (500 µg/ml).

Pilnšļirces, kas atrodas pildspalvveida injekciju ierīcē, ir izgatavotas no 1. klases stikla ar nerūsējoša tērauda 27. izmēra adatām. Pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur sausu dabisko gumiju (lateksa atvasinājumu). Skatīt apakšpunktu 4.4.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6 Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Kartona kārbā ir lietošanas instrukcija ar norādījumiem par sagatavošanu un lietošanu.

Nespo (Sureclick) pilnšļirce katreiz ievada visu zāļu formā esošo daudzumu.

Nespo ir sterils, tam nav pievienoti konservanti. Neievadīt vairāk kā vienu devu no pildspalvveida pilnšļirces. Visas zāles, kas palikušas pildspalvveida pilnšļircē, ir jāiznīcina.

Pirms ievadīšanas Nespo šķīdums ir jāapskata, vai tajā nav redzamu daļiņu. Injicē tikai tādus šķīdumus, kas ir bezkrāsaini, dzidri vai viegli lāsmojoši. Nekratīt. Pirms injicēšanas pildspalvveida pilnšļircei ļauj sasilt līdz istabas temperatūrai.

Injicēšanas vietas maina, lai neradītu sāpes injekcijas vietā.

Neizlietotās zāles vai citus izlietotos materiālus jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/056 1 iepakojums
EU/1/01/184/068 4 iepakojumi

9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2001. gada 8. jūnijs
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2006. gada 19. maijs

10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.emea.europa.eu/>

PIELIKUMS II

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOŠANAS
LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOŠANAS LICENCES ĪPAŠNIEKS, KURŠ ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi EEZ, nosaukums un adrese

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nīderlande

B. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NOSACĪJUMI

- **NOSACĪJUMI UN IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ PIEGĀDI UN LIETOŠANU, KAS UZLIKTI REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKAM**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (Skatīt Pielikumu I: Zāļu apraksts, 4.2)

- **NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ŠO ZĀĻU LIETOŠANU**

Nav piemērojama.

- **CITI NOSACĪJUMI**

Farmakovigilances sistēma

Pirms produkta nokļūšanas tirgū un tik ilgi, kamēr produkts tiek tirgots, reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina farmakovigilances sistēma un tās darbība, kā tas aprakstīts reģistrācijas apliecības iegūšanai iesniegtās dokumentācijas 1.8.1. moduļa 2.0. versijā.

Riska vadības plāns

Reģistrācijas apliecības īpašnieks apņemas veikt pētījumus un papildus farmakovigilances pasākumus, kas aprakstīti farmakovigilances plānā, kā tas apstiprināts Riska vadības plāna (RVP) 1. versijā (20. Aprīlis 2007) un uzrādīts Reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī un sekojošos, cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) akceptētajos RVP atjauninājumos.

Saskaņā ar CHMP vadlīniju par cilvēkiem paredzēto zāļu riska vadības sistēmām, atjaunināto RVP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošības ziņojumu (PSUR).

Papildus, atjaunināto RVP jāiesniedz

- ja ir saņemta jauna informācija, kas var ietekmēt pašreizējo drošības specifikāciju, farmakovigilances plānu vai riska mazināšanas pasākumus;
- 60 dienu laikā pēc nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas;
- pēc EMEA pieprasījuma.

PSURi

Speciāli bērnu PSUR jāiesniedz zāļu aģentūrām ik pēc katriem 6 mēnešiem pirmo 2 gadu laikā pēc NESPO pediatriko indikāciju paplašināšanas apstiprināšanas saistībā ar HNS.

Zāles vairs nav reģistrētas

III PIELIKUMS
MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

A. MARKĒJUMA TEKSTS

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 10 mikrogramus darbepoetin alfa (25 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/001 1 iepakojums
EU/1/01/184/002 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 10 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,4 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 10 mikrogramus darbepoetin alfa (25 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/033

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 10 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,375 ml pilnšļirce satur 15 mikrogramus darbepoetin alfa (40 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/003 1 iepakojums
EU/1/01/184/004 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 15 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,375 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,375 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,375 ml pilnšļirce satur 15 mikrogramus darbepoetin alfa (40 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģenfosfāts, nātrijs dihidroģenfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/034

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 15 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,375 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 20 mikrogramus darbepoetin alfa (40 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/005 1 iepakojums
EU/1/01/184/006 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 20 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,5 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĪRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pilnšīrce satur 20 mikrogramus darbepoetin alfa (40 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/035

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 20 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 30 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pilnšļirce satur 30 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/007 1 iepakojums
EU/1/01/184/008 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 30 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,3 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 30 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pilnšļirce satur 30 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/036

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 30 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/009 1 iepakojums
EU/1/01/184/010 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 40 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,4 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 40 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/037

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 40 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 50 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/011 1 iepakojums
EU/1/01/184/012 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 50 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,5 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 50 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 50 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/038

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 50 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pilnšļirce satur 60 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/013 1 iepakojums
EU/1/01/184/014 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 60 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,3 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pilnšļirce satur 60 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/039

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 60 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 80 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 80 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/015 1 iepakojums
EU/1/01/184/016 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 80 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,4 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 80 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pilnšļirce satur 80 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/040

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 80 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 100 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 100 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/017 1 iepakojums
EU/1/01/184/018 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES PILNŠLIRCES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 100 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,5 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 100 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pilnšļirce satur 100 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģenfosfāts, nātrijs dihidroģenfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/041

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 100 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pilnšļirce satur 150 mikrogramus darbepoetin alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/019 1 iepakojums
EU/1/01/184/020 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 130 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,65 ml pilnšļirce satur 130 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/069 1 iepakojums
EU/1/01/184/070 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES PILNŠLIRCES BLISTERS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Nespo 130 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,65 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,65 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

Zāles vairs nav reģistrētas

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 130 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,65 ml pilnšļirce satur 130 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/071

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 130 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,65 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pilnšļirce satur 150 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/019 1 iepakojums
EU/1/01/184/020 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 150 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,3 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pilnšļirce satur 150 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģēnfosfāts, nātrijs dihidroģēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/042

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 150 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 300 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 300 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/021 1 iepakojums
EU/1/01/184/022 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 300 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
0,6 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,6 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 300 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,6 ml pilnšļirce satur 300 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģenfosfāts, nātrijs dihidroģenfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/043

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 300 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,6 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BLISTERĪ****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 500 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 1 ml pilnšļirce satur 500 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai
4 pilnšļirces vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/031 1 iepakojums
EU/1/01/184/032 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES**PILNŠĻIRCES BLISTERS****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 500 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Dompé

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

i.v./s.c.
1 ml

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BLISTERĪ

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILNŠĻIRCI BEZ BLISTERA****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 500 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 1 ml pilnšļirce satur 500 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidroģenfosfāts, nātrijs dihidroģenfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/044

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ ETIĶETE PILNŠĻIRCEI BEZ BLISTERA

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 500 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR FLAKONU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs 1 ml flakons satur 15 mikrogramus darbepoetin alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons vienreizējai lietošanai
4 flakoni vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/023 1 iepakojums
EU/1/01/184/024 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 15 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR FLAKONU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 25 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs 1 ml flakons satur 25 mikrogramus darbepoetin alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons vienreizējai lietošanai
4 flakoni vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/025 1 iepakojums
EU/1/01/184/026 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 25 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR FLAKONU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs 1 ml flakons satur 40 mikrogramus darbepoetin alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons vienreizējai lietošanai
4 flakoni vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/027 1 iepakojums
EU/1/01/184/028 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 40 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR FLAKONU****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katrs 1 ml flakons satur 60 mikrogramus darbepoetin alfa.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

1 flakons vienreizējai lietošanai
4 flakoni vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai vai subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/029 1 iepakojums
EU/1/01/184/030 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ FLAKONA ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 60 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
i.v./s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 10 mikrogramus darbepoetin alfa (25 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/045 1 iepakojums
EU/1/01/184/057 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 10 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,375 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 15 mikrogramus darbepoetin alfa (40 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hidrogēnfosfāts, nātrijs dihidrogēnfosfāts, nātrijs hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/046 1 iepakojums
EU/1/01/184/058 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 15 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,375 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 20 mikrogramus darbepoetin alfa (40 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/047 1 iepakojums
EU/1/01/184/059 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 20 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 30 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 30 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/048 1 iepakojums
EU/1/01/184/060 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 30 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 40 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/049 1 iepakojums
EU/1/01/184/061 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 40 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 50 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 50 mikrogramus darbepoetin alfa (100 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/050 1 iepakojums
EU/1/01/184/062 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 50 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 60 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/051 1 iepakojums
EU/1/01/184/063 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 60 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 80 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,4 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 80 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/052 1 iepakojums
EU/1/01/184/064 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 80 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,4 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 100 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,5 ml pildspalvveida pilnšīrcē satur 100 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrcē vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrcē, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrcē vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/053 1 iepakojums
EU/1/01/184/065 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
PILDSPALVVEIDA PILNŠLIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 100 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 130 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,65 ml pildspalvveida pilnšīrce satur 130 mikrogramus darbepoetin alfa (200 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/072 1 iepakojums
EU/1/01/184/073 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ
PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 130 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,65 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,3 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 150 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: nātrija hidrogēnfosfāts, nātrija dihidrogēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/054 1 iepakojums
EU/1/01/184/066 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 150 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,3 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 300 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 0,6 ml pildspalvveida pilnšļirce satur 300 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAĶSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšļirce vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀĻUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/055 1 iepakojums
EU/1/01/184/067 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 300 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,6 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KASTĪTE AR PILDSPALVVEIDA PILNŠĪRCI****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Nespo 500 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšīrcē
Darbepoetin alfa

2. AKTĪVĀS(O) VIELAS(U) NOSAUKUMS(I) UN DAUDZUMS(I)

Katra 1 ml pildspalvveida pilnšīrcē satur 500 mikrogramus darbepoetin alfa (500 mikrogrami/ml).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrija hidroģēnfosfāts, nātrija dihidroģēnfosfāts, nātrija hlorīds, polisorbāts 80, ūdens injekcijām.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

SureClick x1
1 pildspalvveida pilnšīrcē vienreizējai lietošanai
Kastītē, kurā ir 1 pildspalvveida pilnšīrcē, ir daļa no 4-multipakas
SureClick x4
4 pildspalvveida pilnšīrcē vienreizējai lietošanai

5. LIETOŠANAS METODE UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Subkutānai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEPIEEJAMĀ UN NEREDZAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī. Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTO PREPARĀTU VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠO PREPARĀTU (JA PIEMĒROJAMS)

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)

EU/1/01/184/056 1 iepakojums
EU/1/01/184/068 4 iepakojumi

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles.

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Zāles vairs nav reģistrētas

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA IZVIETOJAMĀ UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMĀ PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Nespo 500 µg šķīdums injekcijām
Darbepoetin alfa
s.c.

2. LIETOŠANAS METODE

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

Dompé Biotec S.p.A.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Nespo 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 30 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 50 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 80 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 100 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 130 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 300 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
Nespo 500 mikrogrami šķīdums injekcijām pilnšļircē
darbepoetīn alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstīt to savam ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nespo un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Nespo lietošanas
3. Kā lietot Nespo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nespo
6. Sīkāka informācija
7. Instrukcijas Nespo injicēšanai ar pilnšļirci

1. KAS IR NESPO UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Ārsts Jums ir parakstījis Nespo (antianēmisks līdzeklis), lai ārstētu anēmiju. Tas nozīmē, ka Jūsu asinīs nav pietiekami daudz eritrocītu, bet tas savukārt var izraisīt nogurumu, vājumu un elpas trūkumu.

Nespo darbojas tieši tāpat, kā dabiskais hormons eritropoetīns. Eritropoetīnu ražo nieres, un tas stimulē kaulu smadzenes ražot vairāk eritrocītu. Nespo aktīvo vielu darbepoetīn alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja

Nespo lieto, lai ārstētu simptomātisku anēmiju, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (nieru slimību) pieaugušajiem un bērniem. Nieru mazspējas gadījumā nieres ražo nepietiekamā daudzumā dabisko hormonu eritropoetīnu, kas var izraisīt anēmiju.

Tā kā Jūsu organismam ir vajadzīgs laiks, lai saražotu vairāk eritrocītu, paies apmēram četras nedēļas, kamēr pamanīsiet rezultātus. Parastā dialīze neietekmēs Nespo spēju ārstēt anēmiju.

Ja saņemat ķīmijterapiju

Nespo lieto, lai ārstētu simptomātisku anēmiju pieaugušajiem vēža slimniekiem, kam ir nemieloīdi ļaundabīgi audzēji, un kuri saņem ķīmijterapiju.

Viena no galvenajām ķīmijterapijas blakusparādībām izpaužas tādējādi, ka samazinās asins šūnu ražošana pietiekamā daudzumā kaulu smadzenēs. Vispirms, šķiet, ka tā ietekmē tikai baltos asinsķermenīšus. Tas ir tāpēc, ka eritrocītiem asinīs ir daudz ilgāks dzīves laiks. Ķīmijterapijas kursa beigās – īpaši tad, ja esat saņēmis lielu ķīmijterapijas devu, eritrocītu līmenis var pazemināties, izraisot anēmiju.

2. PIRMS NESPO LIETOŠANAS

NELIETOJIET Nespo šādos gadījumos

- Ja Jums ir pierādīts augsts asinsspiediens, ko neārstē ar citām zālēm, kuras parakstījis ārsts; vai
- Ja Jums ir alerģija pret Nespo (darbepoetīn alfa), *r-HuEPO* vai kādu citu Nespo sastāvdaļu.

Īpaša piesardzība, lietojot Nespo, nepieciešama šādos gadījumos

Informējiet ārstu, ja Jums ir vai ir bijis:

- augsts asinsspiediens, ko ārstē ar zālēm, kuras parakstījis ārsts;
- sirpjveida šūnu anēmija;
- epilepsijas lēkmes;
- krampji (lēkmes);
- aknu slimība;
- Jūsu organismam trūkst būtiskas reakcijas uz zālēm, ko lieto anēmijas ārstēšanai;
- alerģija pret lateksu. Pilnšļirces adatas aizsargvāks satur lateksa atvasinājumu.

Īpaši brīdinājumi

- Ja Jums ir neparasta noguruma un enerģijas trūkuma simptomi, tas varētu nozīmēt, ka Jums ir izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (PRCA), kura novērota slimniekiem. PRCA ir stāvoklis, kad organisms pārtrauc vai samazina sarkano asins šūnu produkciju izraisot smagu anēmiju. Ja Jūs novērojat šos simptomus, konsultējieties ar ārstu, kurš noteiks labāko anēmijas ārstēšanas veidu.
- Jūsu ārstam jācenšas noturēt Jūsu hemoglobīna līmeni starp 10 un 12 g/dl.

- Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja, pastāv paaugstināts risks nopietniem sirds vai asinsvadu traucējumiem (sirds-asinsvadu atgadījumiem), ja Jums tiek uzturēts pārāk augsts hemoglobīna līmenis.
- Ja Jūs slimojat ar vēzi, jāņem vērā, ka Nespo var darboties kā asins šūnu augšanas faktors un dažos apstākļos var negatīvi ietekmēt Jūsu vēzi. Atkarībā no Jūsu konkrētās situācijas, iespējams, priekšroka jādod asins pārļiešanai. Šo jautājumu apspriediet ar savu ārstu.
- Ja to nepareizi lieto veseli cilvēki, var rasties sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi, kas ir bīstami dzīvībai.

Citu zāļu lietošana

Ciklosporīns un takrolīms var ietekmēt eritrocītu daudzumu jūsu asinīs. Ir svarīgi informēt ārstu, ja jūs lietojat kādas no šīm zālēm.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Nespo lietošana kopā ar uzturu

Pārtika un dzērieni neietekmē Nespo darbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nespo lietošana grūtniecēm nav pārbaudīta. Svarīgi informēt ārstu, ja:

- Jums ir grūtniecība;
- domājat, ka var būt grūtniecība;
- plānojat grūtniecību.

Nav zināms, vai darbepoetin alfa izdalās ar mātes pienu. Ja lietojat Nespo, zīdīšana jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nespo ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus nav novērota.

3. KĀ LIETOT NESPO

Pamatojoties uz asins analīzēm, ārsts ir nolēmis, ka Jums jālieto Nespo, jo Jūsu hemoglobīna līmenis ir 10 g/dl vai zemāks. Ārsts pastāstīs, kāda Nespo deva un cik bieži Jums ir jālieto, lai uzturētu hemoglobīna līmeni starp 10 un 12 g/dl. Tā var atšķirties atkarībā no tā vai Jūs esat pieaugušais vai bērns.

Nespo injicēšana sev

Ārsts var nolemt, ka vislabāk būs, ja Nespo injicēsiet pats vai cilvēks, kas Jūs aprūpē. Ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits Jums parādīs kā pašam veikt injekciju ar pilnšļirci. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat apmācīts, kā to darīt. **Nekad pats sev neinjicējiet Nespo vēnā.**

Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja

Nespo lieto vienreizējas injekcijas veidā vienreiz nedēļā, vienreiz divās nedēļās vai vienreiz katru mēnesi, ievadot to zem ādas (subkutāna injekcija) vai vēnā (intravenoza injekcija).

Lai ārstētu anēmiju, sākotnējā Nespo deva uz vienu kilogramu ķermeņa masas ir:

- 0,75 mikrogrami vienreiz ik divās nedēļās, vai
- 0,45 mikrogrami vienreiz nedēļā.

Ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai kontrolētu anēmijas ārstēšanu, un vajadzības gadījumā ārsts var mainīt devu – reizi četrās nedēļās.

Pēc anēmijas koriģēšanas ārsts turpinās regulāri pārbaudīt Jūsu asinsainu, un iespējams, ka deva atkal tiks mainīta, lai nodrošinātu anēmijas kontroli ilgtermiņā. Ārsts informēs Jūs ja Jūsu deva tiks mainīta.

Jums regulāri pārbaudīs arī asinsspiedienu, jo īpaši terapijas sākumā.

Dažos gadījumos ārsts var ieteikt papildus dzelzs preparātu lietošanu.

Ārsts var nolemt mainīt injekcijas veidu (subkutāna injekcija vai injekcija vēnā). Ja tas mainīsies, Jūs saņemsiet tādu pašu devu kā agrāk, un ārsts veiks asins analīzes, lai pārlicinātos, vai anēmija tiek kontrolēta pareizi.

Ja ārsts ir nolēmis, ka *r-HuEPO* (eritropoetīns, ko ražo ar gēnu inženierijas metodēm) vietā Jums jālieto Nespo, viņš izvēlēsies, vai Jūs saņemsiet Nespo injekciju vienreiz nedēļā vai arī vienreiz katru otro nedēļu. Injekcijas veids ir tāds pats, kā *r-HuEPO*, bet ārsts pastāstīs, cik liela deva Jums jālieto, un kad var koriģēt devu, ja nepieciešams.

Ja saņemat ķīmijterapiju

Nespo lieto vienreizējas injekcijas veidā reizi nedēļā vai reizi ik trīs nedēļās, ievadot to zem ādas.

Lai ārstētu anēmiju, sākotnējā deva ir

- 500 mikrogrami vienu reizi katru trešo nedēļu (6,75 mikrogrami Nespo uz kilogramu jūsu ķermeņa masas), vai
- 2,25 mikrogrami (vienreiz nedēļā) Nespo uz vienu kilogramu ķermeņa masas.

Ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai kontrolētu anēmijas ārstēšanu, un vajadzības gadījumā ārsts var mainīt devu. Ārstēšana turpinās apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Ārsts Jums pateiks, kad tieši jābeidz Nespo lietošana.

Dažos gadījumos ārsts var ieteikt papildus dzelzs preparātu lietošanu.

Ja esat lietojis Nespo vairāk nekā noteikts

Lietojot lielāku Nespo devu, nevajadzētu rasties sarežģījumiem. Ja tas ir noticis, Jums tomēr ir jāsazinās ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu. Ja nejutaties labi, ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu jāsazinās nekavējoties.

Ja esat aizmirsis injicēt Nespo

Ja esat aizmirsis injicēt Nespo devu, Jums jāsazinās ar ārstu, lai noskaidrotu, kad jāinjicē nākamā deva.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Nespo var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Nespo dažiem pacientiem tika novērotas sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (novērotas vairāk kā 10 no 100 cilvēkiem)

- Augsts asinsspiediens (hipertensija)
- Šķidruma aizture (tūska)

Bieži (novērotas vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Asins recekļi (tromboze)
- Sāpes injicēšanas apvidū
- Izsitumi un/vai ādas apsārtums

Reti (novērotas vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

Nopietnas alerģiskas reakcijas, kas var būt:

- pēkšņas, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (anafilakse),
- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu (angioneirotiskā tūska),
- elpas trūkums (aizdusa),
- ādas izsitumi,
- nātrene

Ļoti reti (novērotas mazāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (PRCA) – (anēmija, neparasts nogurums, enerģijas trūkums)

Ziņots par krampjiem (lēkmēm) pacientiem, kas ārstēšanā saņēma Nespo.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam medicīnas mā sai vai farmaceitam..

5. NESPO UZGLABĀŠANA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt. Nelietot Nespo, ja domājat, ka tas ir bijis sasalis.

Kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un paturēta istabas temperatūrā apmēram 30 minūtes pirms injicēšanas, tā jāizlieto 7 dienu laikā vai jāiznīcina.

Nelietot Nespo pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicā jiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Nespo satur

Nespo pieejams pilnšļircē, katrā pilnšļircē ir 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 vai 500 mikrogramu aktīvās vielas darbepoetin alfa.

Nespo satur arī nātrija hidroģēnfosfātu, nātrija dihidroģēnfosfātu, nātrija hlorīdu, polisorbātu 80 un ūdeni injekcijām.

Nespo ārējais izskats un iepakojums

Nespo ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli pārļains šķidrums. Ja tas ir duļķains vai tajā peld sīkas daļiņas, to nedrīkst lietot.

Nespo ir pieejams iepakojumā, kurā ir 1 vai 4 pilnšļirces (visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami). Pilnšļirces var būt gan blisteriepakojumā (1 vai 4 šļirces), gan bez tā (pa 1 šļircei).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itālija

Ražotājs:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

Sīkāka informācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Nespo reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā <http://www.ema.europa.eu/>

7. INSTRUKCIJAS NESPO INJICĒŠANAI AR PILNŠĻIRCI

Šī sadaļa sniedz informāciju, kā sev injicēt Nespo. Svarīgi, lai Jūs nemēģinātu veikt sev injekciju, kamēr ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits Jūs nav īpaši apmācījuši. Ja neesat pārliecināts par to, kā veikt injicēšanu vai Jums ir jautājumi, vaicāiet ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

Kā Jums vai personai, kura Jums veic injekciju, jārikojas ar Nespo pilnšļirci?

Ārsts Jums ir parakstījis Nespo pilnšļirci injekcijām, kas jāveic audos tieši zem ādas. Ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits Jums pastāstīs, cik liela Nespo deva ir vajadzīga un cik bieži tā jāinjicē.

Vajadzīgais aprīkojums

Lai veiktu sev injekciju, Jums ir vajadzīga:

- jauna Nespo pilnšļirce; un
- spirtā samitrinātas salvetes vai analogisks dezinfekcijas līdzeklis.

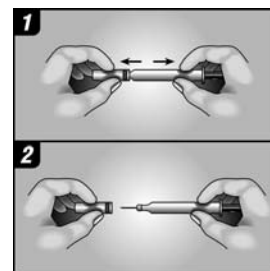
Kas jādara pirms Nespo subkutānas injicēšanas?

1. Izņemiet no ledusskapja pilnšļirci. Ļaujiet pilnšļircei pastāvēt 30 minūtes istabas temperatūrā. Tas padarīs injicēšanu patīkamāku. Nesildiet Nespo citādā veidā (piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī). Bez tam, neatstājiet pildspalvveida pilnšļirci tiešu saulesstaru gaismā.
2. Pilnšļirci nekratīt.
3. **Nenoņemiet** šļirces uzgali, kamēr neesat sagatavojies injekcijai.
4. Pārbaudiet, vai tajā ir pareizā deva, ko parakstījis ārsts.
5. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces marķējuma (EXP:). Nelietojiet to, ja ir pagājusi norādītā mēneša pēdējā diena.
6. Pārbaudiet Nespo ārējo izskatu. Tam jābūt dzidram, bezkrāsainam vai viegli pārļainam šķidrumam. Ja tas ir duļķains vai tajā peld sīkas daļiņas, to nedrīkst lietot.
7. **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
8. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un nolieciet visu labi aizsniedzamā vietā.

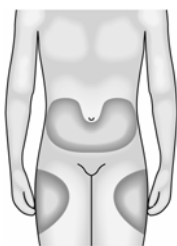
Kā jāsagatavo Nespo injekciju?

Pirms Nespo injicēšanas jāveic turpmāk minētās darbības:

1. Lai nesaliektu adatu viegli novelciet adatas apvalku, to negriežot, kā parādīts 1. un 2. zīmējumā.
2. Nepieskarieties adatai un nospiediet virzuli.
3. Jūs varat ievērot nelielu gaisa pūslīti pilnšļircē. Jums nav pirms injekcijas jāizvada šis gaisa pūslītis. Šķiduma injicēšana kopā ar gaisa pūslīti nav bīstama.
4. Tagad varat izmantot pilnšļirci.



Kur jāinjicē?



Vislabākās vietas, kur pašam veikt injekciju, ir augšstilbu augšpuse un vēders. Ja injicē cits cilvēks, viņš var injicēt zāles arī Jūsu augšdelmā.

Jūs drīkstat mainīt injicēšanas vietu, ja pamanāt, ka apvidus ir sārts vai sāpīgs.

Kā jāinjicē?

1. Dezinficējiet ādu ar spirtā samitrinātu salveti un saņemiet (bez saspiešanas) ādu starp īkšķi un rādītājpirkstu.
2. Ieduriet adatu ādā pilnībā, kā Jums ierādījusi medicīnas māsa vai ārsts.
3. Viegli pavelciet virzuli, lai pārbaudītu, vai nav iedurts asinsvadā. Ja šļircē pamanāt asinis, izvelciet adatu ārā un ieduriet citā vietā.
4. Lēni un vienmērīgi spiediet virzuli, visu laiku turot ādu satvertu rokā, līdz šļirce ir tukša.
5. Izvelciet adatu un atlaidiet ādu.

6. Ja pamanāt asins pilienu, maigi noslaukiet to ar vates piciņu vai salveti. Neberzējiet injekcijas vietu. Ja nepieciešams, varat injekcijas vietai uzlikt plāksteri.
7. Vienai injekcijai izmantojiet tikai vienu šļirci. Nedrīkst lietot Nespo, kas palicis šļircē.

Atcerieties: Ja rodas problēmas, lūdziet palīdzību vai padomu ārstam vai medicīnas māsai.

Izlietoto šļirču iznīcināšana

- Uz izlietotajām adatām nelieciet atpakaļ apvalku, jo Jūs varat nejauši pats sev iedurt.
- Izlietotās šļirces uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā.
- Izlietotā pilnšļirce jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Vaicājiēt farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
Nespo 25 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām flakonā
darbepoetin alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiēt ārstam, medicīnas māšai vai farmaceitam.

Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstiet to savam ārstam, medicīnas māšai vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nespo un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Nespo lietošanas
3. Kā lietot Nespo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Nespo uzglabāšana
6. Sīkāka informācija

1. KAS IR NESPO UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Ārsts Jums ir parakstījis Nespo (antianēmisks līdzeklis), lai ārstētu anēmiju. Tas nozīmē, ka Jūsu asinīs nav pietiekami daudz eritrocītu, bet tas savukārt var izraisīt nogurumu, vājumu un elpas trūkumu.

Nespo darbojas tieši tāpat, kā dabiskais hormons eritropoetīns. Eritropoetīnu ražo nieres, un tas stimulē kaulu smadzenes ražot vairāk eritrocītu. Nespo aktīvo vielu darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja

Nespo lieto, lai ārstētu simptomātisku anēmiju, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (nieru slimību) pieaugušajiem un bērniem. Nieru mazspējas gadījumā nieres ražo nepietiekamā daudzumā dabisko hormonu eritropoetīnu, kas var izraisīt anēmiju.

Tā kā Jūsu organismam ir vajadzīgs laiks, lai saražotu vairāk eritrocītu, paies apmēram četras nedēļas, kamēr pamanīsiet rezultātus. Parastā dialīze neietekmēs Nespo spēju ārstēt anēmiju.

Ja saņemāt ķīmijterapiju

Nespo lieto, lai ārstētu simptomātisku anēmiju pieaugušajiem vēža slimniekiem, kam ir nemioloīdi ļaundabīgi audzēji, un kuri saņem ķīmijterapiju.

Viena no galvenajām ķīmijterapijas blakusparādībām izpaužas tādējādi, ka samazinās asins šūnu ražošana pietiekamā daudzumā kaulu smadzenēs. Vispirms, šķiet, ka tā ietekmē tikai baltos asinsķermenīšus. Tas ir tāpēc, ka eritrocītiem asinīs ir daudz ilgāks dzīves laiks. Ķīmijterapijas kursa beigās – īpaši tad, ja esat saņēmis lielu ķīmijterapijas devu, eritrocītu līmenis var pazemināties, izraisot anēmiju.

2. PIRMS NESPO LIETOŠANAS

NELIETOJIET Nespo šādos gadījumos

- Ja Jums ir pierādīts augsts asinsspiediens, ko neārstē ar citām zālēm, kuras parakstījis ārsts; vai
- Ja Jums ir alerģija pret Nespo (darbepoetīn alfa), r-HuEPO vai kādu citu Nespo sastāvdaļu.

Īpaša piesardzība, lietojot Nespo, nepieciešama šādos gadījumos

Informējiet ārstu, ja Jums ir vai ir bijis:

- augsts asinsspiediens, ko ārstē ar zālēm, kuras parakstījis ārsts;
- sirpjveida šūnu anēmija;
- epilepsijas lēkmes;
- krampji (lēkmes);
- aknu slimība;
- Jūsu organismam trūkst būtiskas reakcijas uz zālēm, ko lieto anēmijas ārstēšanai.

Īpaši brīdinājumi

- Ja Jums ir neparasta noguruma un enerģijas trūkuma simptomi, tas varētu nozīmēt, ka Jums ir izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (PRCA), kura novērota slimniekiem. PRCA ir stāvoklis, kad organisms pārtrauc vai samazina sarkano asins šūnu produkciju, izraisot smagu anēmiju. Ja Jums parādās šādi simptomi, jākonsultējas ar ārstu, kurš noteiks labāko anēmijas ārstēšanas veidu.
- Jūsu ārstam jācenšas noturēt Jūsu hemoglobīna līmeni starp 10 un 12 g/dl.
- Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja, pastāv paaugstināts risks nopietniem sirds vai asinsvadu traucējumiem (sirds-asinsvadu atgadījumiem), ja Jums tiek uzturēts pārāk augsts hemoglobīna līmenis.
- Ja Jūs slimojat ar vēzi, jāņem vērā, ka Nespo var darboties kā asins šūnu augšanas faktors un dažos apstākļos var negatīvi ietekmēt Jūsu vēzi. Atkarībā no Jūsu konkrētās situācijas, iespējams, priekšroka jādod asins pārļiešanai. Šo jautājumu apspriediet ar savu ārstu.
- Ja to nepareizi lieto veseli cilvēki, var rasties sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi, kas ir bīstami dzīvībai.

Citu zāļu lietošana

Ciklosporīns un takrolīms var ietekmēt eritrocītu daudzumu jūsu asinīs. Ir svarīgi informēt ārstu, ja jūs lietojat kādas no šīm zālēm.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Nespo lietošana kopā ar uzturu

Pārtika un dzērieni neietekmē Nespo darbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nespo lietošana grūtniecēm nav pārbaudīta. Svarīgi informēt ārstu, ja:

- Jums ir grūtniecība;
- domājat, ka var būt grūtniecība;
- plānojat grūtniecību.

Nav zināms, vai darbepoetin alfa izdalās ar mātes pienu. Ja lietojat Nespo, zīdīšana jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nespo ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus nav novērota.

3. KĀ LIETOT NESPO

Pamatojoties uz asins analīzēm, ārsts ir nolēmis, ka Jums jālieto Nespo, jo Jūsu hemoglobīna līmenis ir 10 g/dl vai zemāks. Ārsts pastāstīs, kāda Nespo deva un cik bieži Jums ir jālieto, lai uzturētu hemoglobīna līmeni starp 10 un 12 g/dl. Tā var atšķirties atkarībā no tā vai Jūs esat pieaugušais vai bērns.

Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja

Nespo lieto vienreizējas injekcijas veidā vienreiz nedēļā, vienreiz divās nedēļās vai vienreiz katru mēnesi, ievadot to zem ādas (subkutāna injekcija) vai vēnā (intravenoza injekcija).

Lai ārstētu anēmiju, sākotnējā Nespo deva uz vienu kilogramu ķermeņa masas ir:

- 0,75 mikrogrami vienreiz ik divās nedēļās, vai
- 0,45 mikrogrami vienreiz nedēļā

Ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai kontrolētu anēmijas ārstēšanu, un vajadzības gadījumā ārsts var mainīt devu – reizi četrās nedēļās.

Pēc anēmijas koriģēšanas ārsts turpinās regulāri pārbaudīt Jūsu asinsainu, un iespējams, ka deva atkal tiks mainīta, lai nodrošinātu anēmijas kontroli ilgtermiņā. Ārsts informēs Jūs ja Jūsu deva tiks mainīta.

Jums regulāri pārbaudīs arī asinsspiedienu, jo īpaši terapijas sākumā.

Dažos gadījumos ārsts var ieteikt papildus dzelzs preparātu lietošanu.

Ārsts var nolemt mainīt injekcijas veidu (subkutāna injekcija vai injekcija vēnā). Ja tas mainīsies, Jūs saņemsiet tādu pašu devu kā agrāk, un ārsts veiks asins analīzes, lai pārliecinātos, vai anēmija tiek kontrolēta pareizi.

Ja ārsts ir nolēmis, ka r-HuEPO (eritropoetīns, ko ražo ar gēnu inženierijas metodēm) vietā Jums jālieto Nespo, viņš izvēlēsies, vai Jūs saņemsiet Nespo injekciju vienreiz nedēļā vai arī vienreiz katru

otro nedēļu. Injekcijas veids ir tāds pats, kā r-HuEPO, bet ārsts pastāstīs, cik liela deva Jums jālieto, un kad var koriģēt devu, ja nepieciešams.

Jā saņem atbilstošu ārstēšanu

Nespo lieto vienreizējas injekcijas veidā reizi nedēļā vai reizi ik trīs nedēļās, ievadot to zem ādas.

Lai ārstētu anēmiju, sākotnējā deva ir

- 500 mikrogrami vienu reizi katru trešo nedēļu (6,75 mikrogrami Nespo uz kilogramu jūsu ķermeņa masas), vai
- 2,25 mikrogrami (vienreiz nedēļā) Nespo uz vienu kilogramu ķermeņa masas.

Ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai kontrolētu anēmijas ārstēšanu, un vajadzības gadījumā ārsts var mainīt devu. Ārstēšana turpinās apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Ārsts Jums pateiks, kad tieši jābeidz Nespo lietošana.

Dažos gadījumos ārsts var ieteikt papildus dzelzs preparātu lietošanu.

Jā esat lietojis Nespo vairāk nekā noteikts

Lietojot lielāku Nespo devu, nevajadzētu rasties sarežģījumiem. Ja tas ir noticis, Jums tomēr ir jāsaņem ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu. Ja nejūtaties labi, ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu jāsaņem nekavējoties.

Jā esat aizmirsis injicēt Nespo

Ja esat aizmirsis injicēt Nespo devu, Jums jāsaņem ar ārstu, lai noskaidrotu, kad jāinjicē nākamā deva.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Nespo var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Nespo dažiem pacientiem tika novērotas sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (novērotas vairāk kā 10 no 100 cilvēkiem)

- Augsts asinsspiediens (hipertensija)
- Šķidruma aizture (tūska)

Bieži (novērotas vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Asins recekļi (tromboze)
- Sāpes injicēšanas apvidū
- Izsitumi un/vai ādas apsārtums

Reti (novērotas vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

Nopietnas alerģiskas reakcijas, kas var būt:

- pēkšņas, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (anafilakse),
- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkums, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu (angioneirotiskā tūska),
- elpas trūkums (aizdusa),
- ādas izsitumi,
- nātrene

Ļoti reti (novērotas mazāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (PRCA) – (anēmija, neparasts nogurums, enerģijas trūkums)

Ziņots par krampjiem (lēkmēm) pacientiem, kas ārstēšanā saņēma Nespo.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam medicīnas mā sai vai farmaceitam.

5. NESPO UZGLABĀŠANA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī (2°C –8°C). Nesasaldēt. Nelietot Nespo, ja domājat, ka tas ir bijis sasalis.

Kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un paturēta istabas temperatūrā apmēram 30 minūtes pirms injicēšanas, tā jāizlieto 7 dienu laikā vai jāiznīcina.

Nelietot Nespo pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicā jiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Nespo satur

Nespo pieejams flakonā, kas satur 15, 25, 40 vai 60 mikrogramu aktīvās vielas darbepoetin alfa.

Nespo satur arī nātrija hidroģēnfosfātu, nātrija dihidroģēnfosfātu, nātrija hlorīdu, polisorbātu 80 un ūdeni injekcijām.

Nespo ārējais izskats un iepakojums

Nespo ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli pārļains šķidrums. Ja tas ir duļķains vai tajā peld sīkas daļiņas, to nedrīkst lietot.

Nespo ir pieejams iepakojumā, kurā ir 1 vai 4 flakoni (visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milān
Itālija

Ražotājs:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

Sīkāka informācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Nespo reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā

<http://www.emea.europa.eu/>

Zāles vairs nav reģistrētas

LIETOŠANAS INSTRUKCIJA: INFORMĀCIJA ZĀĻU LIETOTĀJAM

Nespo 10 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 15 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 20 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 30 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 40 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 50 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 60 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 80 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 100 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 130 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 150 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 300 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
Nespo 500 mikrogrami šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (SureClick)
darbepoetin alfa

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju.

Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.

Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

Šīs zāles ir parakstītas Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgi simptomi.

Ja Jūs novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas, vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzu izstāstīt to savam ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Nespo un kādam nolūkam to lieto
2. Pirms Nespo lietošanas
3. Kā lietot Nespo
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Nespo
6. Sīkāka informācija
7. Instrukcijas injicēšanai ar Nespo pildspalvveida pilnšļirci

1. KAS IR NESPO UN KĀDAM NOLŪKAM TO LIETO

Ārsts Jums ir parakstījis Nespo (antianēmisks līdzeklis), lai ārstētu anēmiju. Tas nozīmē, ka Jūsu asinīs nav pietiekami daudz eritrocītu, bet tas savukārt var izraisīt nogurumu, vājumu un elpas trūkumu.

Nespo darbojas tieši tāpat, kā dabiskais hormons eritropoetīns. Eritropoetīnu ražo nieres, un tas stimulē kaulu smadzenes ražot vairāk eritrocītu. Nespo aktīvo vielu darbepoetin alfa ražo ar ģēnu inženierijas metodi Ķīnas kāmjā olšūnu kultūrās (CHO-K1).

Jā Jums ir hroniska nieru mazspēja

Nespo lieto, lai ārstētu simptomātisku anēmiju, kas saistīta ar hronisku nieru mazspēju (nieru slimību) pieaugušajiem un bērniem. Nieru mazspējas gadījumā nieres ražo nepietiekamā daudzumā dabisko hormonu eritropoetīnu, kas var izraisīt anēmiju.

Tā kā Jūsu organismam ir vajadzīgs laiks, lai saražotu vairāk eritrocītu, paies apmēram četras nedēļas, kamēr pamanīsiet rezultātus. Parastā dialīze neietekmēs Nespo spēju ārstēt anēmiju.

Jā saņemat ķīmijterapiju

Nespo lieto, lai ārstētu simptomātisku anēmiju pieaugušajiem vēža slimniekiem, kam ir nemieloīdi ļaundabīgi audzēji, un kuri saņem ķīmijterapiju.

Viena no galvenajām ķīmijterapijas blakusparādībām izpaužas tādējādi, ka samazinās asins šūnu ražošana pietiekamā daudzumā kaulu smadzenēs. Vispirms, šķiet, ka tā ietekmē tikai baltos asinsķermenīšus. Tas ir tāpēc, ka eritrocītiem asinīs ir daudz ilgāks dzīves laiks. Ķīmijterapijas kursa beigās – īpaši tad, ja esat saņēmis lielu ķīmijterapijas devu, eritrocītu līmenis var pazemināties, izraisot anēmiju.

2. PIRMS NESPO LIETOŠANAS

NELIETOJIET Nespo šādos gadījumos

- Jā Jums ir pierādīts augsts asinsspiediens, ko neārstē ar citām zālēm, kuras parakstījis ārsts; vai
- Jā Jums ir alerģija pret Nespo (darbepoetīn alfa), r-HuEPO vai kādu citu Nespo sastāvdaļu.

Īpaša piesardzība, lietojot Nespo, nepieciešama šādos gadījumos

Informējiet ārstu, ja Jums ir vai ir bijis:

- augsts asinsspiediens, ko ārstē ar zālēm, kuras parakstījis ārsts;
- sirpjveida šūnu anēmija;
- epilepsijas lēkmes;
- krampji (lēkmes);
- aknu slimība;
- Jūsu organismam trūkst būtiskas reakcijas uz zālēm, ko lieto anēmijas ārstēšanai;
- alerģija pret lateksu (pildspalvveida pilnšļirces adatas aizsargvāks satur lateksa atvasinājumu).

Īpaši brīdinājumi

- Jā Jums ir neparasta noguruma un enerģijas trūkuma simptomi, tas varētu nozīmēt, ka Jums ir izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (PRCA), kura novērota slimniekiem. PRCA ir stāvoklis, kad organisms pārtrauc vai samazina sarkano asins šūnu produkciju, izraisot smagu anēmiju. Ja Jūs novērojat šos simptomus, konsultējieties ar ārstu, kurš noteiks labāko anēmijas ārstēšanas veidu.
- Jūsu ārstam jācenšas noturēt Jūsu hemoglobīna līmeni starp 10 un 12 g/dl.

- Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja, pastāv paaugstināts risks nopietniem sirds vai asinsvadu traucējumiem (sirds-asinsvadu atgadījumiem), ja Jums tiek uzturēts pārāk augsts hemoglobīna līmenis.
- Ja Jūs slimojat ar vēzi, jāņem vērā, ka Nespo var darboties kā asins šūnu augšanas faktors un dažos apstākļos var negatīvi ietekmēt Jūsu vēzi. Atkarībā no Jūsu konkrētās situācijas, iespējams, priekšroka jādod asins pārļiešanai. Šo jautājumu apspriediet ar savu ārstu.
- Ja to nepareizi lieto veseli cilvēki, var rasties sirds un asinsvadu sistēmas traucējumi, kas ir bīstami dzīvībai.

Citu zāļu lietošana

Ciklosporīns un takrolīms var ietekmēt eritrocītu daudzumu jūsu asinīs. Ir svarīgi informēt ārstu, ja jūs lietojat kādas no šīm zālēm.

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis, arī par tādām, ko izsniedz bez receptes.

Nespo lietošana kopā ar uzturu

Pārtika un dzērieni neietekmē Nespo darbību.

Grūtniecība un zīdīšanas periods

Nespo lietošana grūtniecēm nav pārbaudīta. Svarīgi informēt ārstu, ja:

- Jums ir grūtniecība;
- domājat, ka var būt grūtniecība;
- plānojat grūtniecību.

Nav zināms, vai darbpoetin alfa izdalās ar mātes pienu. Ja lietojat Nespo, zīdīšana jāpārtrauc.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nespo ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekli vai apkalpot mehānismus nav novērota.

3. KĀ LIETOT NESPO PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCES

Pamatojoties uz asins analīzēm, ārsts ir nolēmis, ka Jums jālieto Nespo, jo Jūsu hemoglobīna līmenis ir 10 g/dl vai zemāks. Injekcija Jums jāizdara zem ādas (subkutāni), un tādējādi Jūs varat lietot Nespo pildspalvveida pilnšļirci. Ārsts pastāstīs, kāda Nespo deva un cik bieži Jums ir jālieto, lai uzturētu hemoglobīna līmeni starp 10 un 12 g/dl. Tas var atšķirties atkarībā no tā vai Jūs esat pieaugušais vai bērns.

Nespo injicēšana sev

Ārsts nolēma, ka vislabāk būs, ka Nespo pildspalvveida pilnšļirce ir vislabākais veids, lai jūs, medicīnas māsa vai jūsu aprūpētājs veiktu Nespo injekciju. Ārsts vai medicīnas māsa Jums parādīs, kā to veikt ar pildspalvveida pilnšļirci. Nemēģiniet veikt injekciju, ja neesat apmācīts, kā to darīt. **Nekad pats sev neinjicējiet Nespo vēnā. Pildspalvveida pilnšļirce ir paredzēta tikai zemādas injekcijai.**

Norādījumus par to, kā sev injicēt ar Nespo pildspalvveida pilnšļirci, lasiet šīs instrukcijas beigās.

Ja Jums ir hroniska nieru mazspēja

Nespo pildspalvveida pilnšļirces lieto vienreizējas injekcijas veidā vienreiz nedēļā, vienreiz divās nedēļās vai vienreiz katru mēnesi.

Lai ārstētu anēmiju, sākotnējā Nespo deva uz vienu kilogramu ķermeņa masas ir:

- 0,75 mikrogrami vienreiz ik divās nedēļās, vai
- 0,45 mikrogrami vienreiz nedēļā.

Ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai kontrolētu anēmijas ārstēšanu, un vajadzības gadījumā ārsts var mainīt devu – reizi četrās nedēļās.

Pēc anēmijas koriģēšanas ārsts turpinās regulāri pārbaudīt Jūsu asinsainu, un iespējams, ka deva atkal tiks mainīta, lai nodrošinātu anēmijas kontroli ilgtermiņā. Ārsts informēs Jūs ja Jūsu deva tiks mainīta.

Jums regulāri pārbaudīs arī asinsspiedienu, jo īpaši terapijas sākumā.

Dažos gadījumos ārsts var ieteikt papildus dzelzs preparātu lietošanu.

Ārsts var nolemt mainīt injekcijas veidu (subkutāna injekcija vai injekcija vēnā). Ja tas mainīsies, Jūs saņemsiet tādu pašu devu kā agrāk, un ārsts veiks asins analīzes, lai pārliecinātos, vai anēmija tiek kontrolēta pareizi.

Ja ārsts ir nolēmis, ka *r-HuEPO* (eritropoetīns, ko ražo ar gēnu inženierijas metodēm) vietā Jums jālieto Nespo, viņš izvēlēsies, vai Jūs saņemsiet Nespo injekciju vienreiz nedēļā vai arī vienreiz katru otro nedēļu. Injekcijas veids ir tāds pats, kā *r-HuEPO*, bet ārsts pastāstīs, cik liela deva Jums jālieto, un kad var koriģēt devu, ja nepieciešams.

Ja saņemat ķīmijterapiju

Nespo lieto vienreizējas injekcijas veidā reizi nedēļā vai reizi ik trīs nedēļās, ievadot to zem ādas.

Lai ārstētu anēmiju, sākotnējā deva ir

- 500 mikrogrami vienu reizi katru trešo nedēļu (6,75 mikrogrami Nespo uz kilogramu jūsu ķermeņa masas), vai
- 2,25 mikrogrami (vienreiz nedēļā) Nespo uz vienu kilogramu ķermeņa masas.

Ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai kontrolētu anēmijas ārstēšanu, un vajadzības gadījumā ārsts var mainīt devu. Ārstēšana turpinās apmēram četras nedēļas pēc ķīmijterapijas kursa pabeigšanas. Ārsts Jums pateiks, kad tieši jābeidz Nespo lietošana.

Dažos gadījumos ārsts var ieteikt papildus dzelzs preparātu lietošanu.

Ja esat lietojis Nespo vairāk nekā noteikts

Lietojot lielāku Nespo devu, nevajadzētu rasties sarežģījumiem. Ja tas ir noticis, Jums tomēr ir jāsaazinās ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu. Ja nejutaties labi, ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu jāsaazinās nekavējoties.

Ja esat aizmirsis injicēt Nespo

Ja esat aizmirsis injicēt Nespo devu, Jums jāsaazinās ar ārstu, lai noskaidrotu, kad jāinjicē nākamā deva.

4. IESPĒJAMĀS BLAKUSPARĀDĪBAS

Tāpat kā citas zāles, arī Nespo var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Lietojot Nespo dažiem pacientiem tika novērotas sekojošas blakusparādības:

Ļoti bieži (novērotas vairāk kā 10 no 100 cilvēkiem)

- Augsts asinsspiediens (hipertensija)
- Šķidruma aizture (tūska)

Bieži (novērotas vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem)

- Asins recekļi (tromboze)
- Sāpes injicēšanas apvidū
- Izsitumi un/vai ādas apsārtums

Reti (novērotas vairāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

Nopietnas alerģiskas reakcijas, kas var būt:

- pēkšņas, dzīvībai bīstamas alerģiskas reakcijas (anafilakse),
- sejas, lūpu, mutes, mēles vai rīkles pietūkumu, kas var apgrūtināt rīšanu vai elpošanu (angioneirotiskā tūska),
- elpas trūkums (aizdusa),
- ādas izsitumi,
- nātrene

Ļoti reti (novērotas mazāk kā 1 no 10 000 cilvēkiem)

- Izolēta sarkano asins šūnu aplāzija (PRCA) – (anēmija, neparasts nogurums, enerģijas trūkums)

Ziņots par krampjiem (lēkmēm) pacientiem, kas ārstēšanā saņēma Nespo.

Ja novērojat jebkādas blakusparādības, kas šajā instrukcijā nav minētas vai kāda no minētajām blakusparādībām Jums izpaužas smagi, lūdzam par tām izstāstīt ārstam medicīnas mā sai vai farmaceitam.

5. NESPO UZGLABĀŠANA

Uzglabāt bērniem nepieejamā un neredzamā vietā. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no gaismas.

Uzglabāt ledusskapī (2°C–8°C). Nesasaldēt. Nelietot Nespo, ja domājat, ka tas ir bijis sasalis.

Kad šļirce ir izņemta no ledusskapja un paturēta istabas temperatūrā apmēram 30 minūtes pirms injicēšanas, tā jāizlieto 7 dienu laikā vai jāiznīcina.

Nelietot Nespo pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz etiķetes un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zāles nedrīkst izmest kopā ar saimniecības atkritumiem vai kanalizācijā. Vaicā jiet farmaceitam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. SĪKĀKA INFORMĀCIJA

Ko Nespo satur

Nespo (SureClick) pieejams pildspalvveida pilnšļircē, kas satur 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 vai 500 mikrogramu aktīvās vielas darbepoetin alfa.

Nespo satur arī nātrija hidroģēnfosfātu, nātrija dihidroģēnfosfātu, nātrija hlorīdu, polisorbātu 80 un ūdeni injekcijām.

Nespo ārējais izskats un iepakojums

Nespo ir dzidrs, bezkrāsains vai viegli pārļains šķidrums. Ja tas ir duļķains vai tajā peld sīkas daļiņas, to nedrīkst lietot.

Nespo (SureClick) ir pieejams iepakojumā, kurā ir 1 vai 4 pildspalvveida pilnšļirces (visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami).

Reģistrācijas apliecības īpašnieks:

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milán
Itālija

Ražotājs:

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nīderlande

Sīkāka informācija

Lai iegūtu papildus informāciju par šīm zālēm, lūdzam kontaktēties ar Nespo reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību.

Šī lietošanas instrukcija akceptēta

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas zāļu aģentūras (EMA) mājas lapā
<http://www.ema.europa.eu/>

7. INSTRUKCIJAS INJICĒŠANAI AR NESPO PILDSPALVVEIDA PILNŠĻIRCI (SURECLICK)

Šī sadaļa sniedz informāciju, kā pareizi lietot Nespo pildspalvveida pilnšļirci. Svarīgi, lai Jūs nemēģinātu veikt sev injekciju, kamēr ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits Jūs nav īpaši apmācījuši. Ja neesat pārliecināts par to, kā veikt injicēšanu vai Jums ir jautājumi, vaicāiet ārstam, medicīnas māsai vai farmaceitam.

Kā Jums vai personai, kura Jums veic injekciju, jārikojas ar Nespo pildspalvveida pilnšļirci (SureClick)?

Ārsts Jums ir parakstījis injekcijas ar Nespo pildspalvveida pilnšļirci, injekciju veicot audos tieši zem ādas. Ārsts, medicīnas māsa vai farmaceits Jums pastāstīs, cik liela Nespo deva ir vajadzīga un cik bieži tā jāinjicē. Katru pildspalvveida pilnšļirci lietojiet tikai vienai injekcijai.

Vajadzīgais aprīkojums

Lai veiktu sev injekciju, Jums ir vajadzīga:

- jauna Nespo pildspalvveida pilnšļirce;
- spirtā samitrinātas salvetes vai analogisks dezinfekcijas līdzeklis.

Kas jādara pirms Nespo subkutānas injicēšanas?

1. Izņemiet pildspalvveida pilnšļirci no ledusskapja. Lai injicēšana noritētu patīkamāk, ļaujiet pildspalvveida pilnšļircei pastāvēt istabas temperatūrā 30 minūtes. Nesildiet Nespo citādā veidā (piemēram, mikroviļņu krāsnī vai karstā ūdenī). Bez tam, neatstājiet pildspalvveida pilnšļirci tiešu saulesstaru gaismā.
2. Pildspalvveida pilnšļirci nekratīt.
3. **Nenoņemiet** pildspalvveida pilnšļirces adatas pelēko uzgali, kamēr neesat sagatavojies injekcijai.
4. Pārbaudiet, vai tajā ir pareizā deva, ko parakstījis ārsts.
5. Pārbaudiet derīguma termiņu uz pilnšļirces marķējuma (EXP:). Nelietojiet to, ja ir pagājis norādītā mēneša pēdējā diena.
6. Pārbaudiet Nespo ārējo izskatu caur šim nolūkam paredzēto lodziņu uz pildspalvveida pilnšļirces. Tam jābūt dzidram, bezkrāsainam vai viegli pārļainam šķidrumam. Ja tas ir duļķains vai tajā peld sīkas daļiņas, to nedrīkst lietot.
7. **Rūpīgi nomazgājiet rokas.**
8. Atrodiet ērtu, labi apgaismotu vietu un nolieciet pa rokai visu nepieciešamo.



7a. Injekcijas vietas izvēle un sagatavošana

1. Izvēlieties injekcijas vietu

Lai veiksmīgi veiktu injekciju, ir nepieciešama stingra injekcijas vieta.

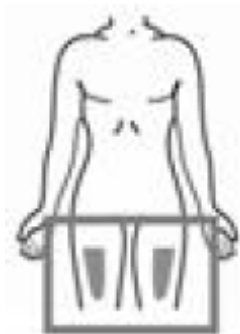
Ieteicamā vieta injekcijas veikšanai, izmantojot Nespo pildspalvveida pilnšļirci, ir augšstilba priekšpuse.

Mainiet injekcijas vietu.

Jūs varat mainīt vietu katrai injekcijai, lai izvairītos no viena apvidus sāpīguma.

Neinjicējiet apvidū kur āda ir jutīga, bojāta, apsārtusi vai cieta. Izvairieties no vietām ar rētām.

2.a Norādījumi ieteicamai injekcijas vietas izvēlei



Augšstilba priekšpuse
ir ieteicamā vieta
injekcijai



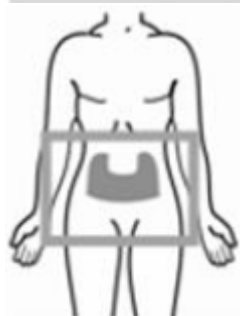
2.b Norādījumi alternatīvai injekcijas vietai

Izmantojot alternatīvu injekcijas vietu, īpaši svarīgi ir pietiekami izstiept ādu injekcijas vietā, lai veiksmīgi veiktu injekciju.

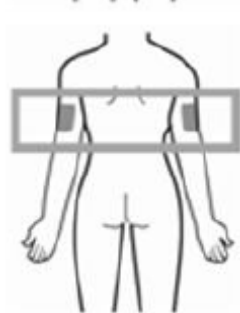


Izstiepšanas metode

Pārliecinieties, ka āda zem un ap pildspalvveida pilnšļirci ir pietiekami stingra, lai pilnībā iespiestu drošības aizsargu un "atslēgtu" pildspalvveida pilnšļirci.



Jūs varat izvēlēties injekcijas vietai **vēderu**, izņemot vietu 5 cm attālumā no nabas. Ieteicams atgulties uz muguras un izstiept ādu injekcijas vietā, radot stingru virsmu.



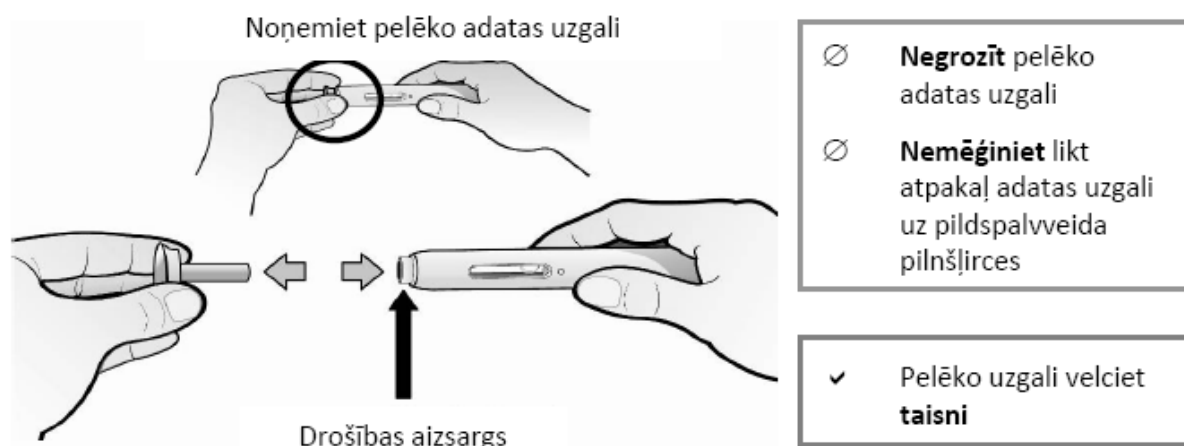
Ja kāds cits veic Jums injekciju, var tikt izmantota arī **augšdelma mugurpuse**. Ieteicams izstiept ādu injekcijas vietā, radot stingru virsmu.

3. Injekcijas vietas sagatavošana

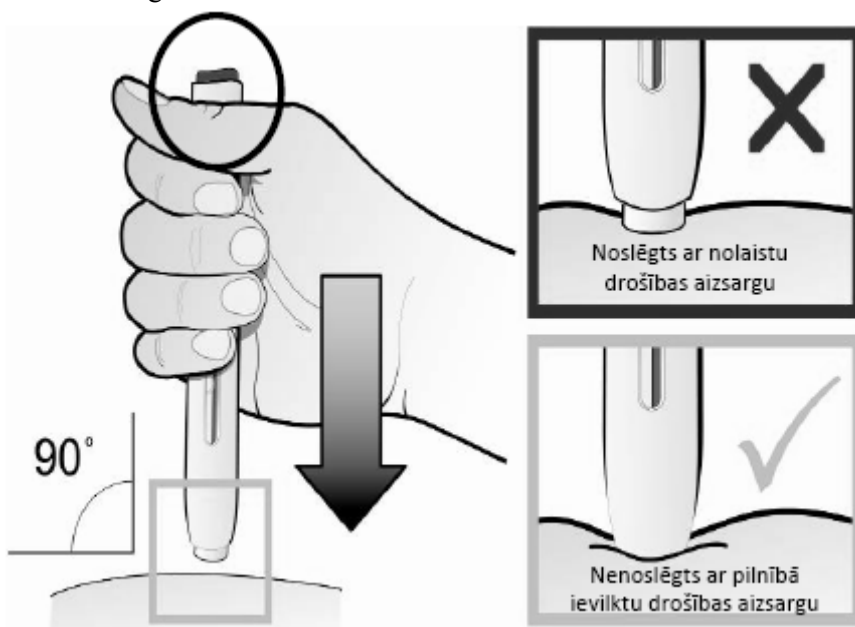
Lai sagatavotu ādas zonu, kur tiks injicēts Nespo, noslaukiet to ar spirtā samitrinātu salveti. **Nepieskarieties šai vietai atkārtoti pirms injekcijas ievadišanas.**

7.b Nespo injekcijas veikšana izmantojot pildspalvveida pilnšļirci

1. Noņemiet pelēko adatas uzgali



2. Nepieskarieties sarkanai pogai. Piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādai, lai atslēgtu drošības aizsargu.

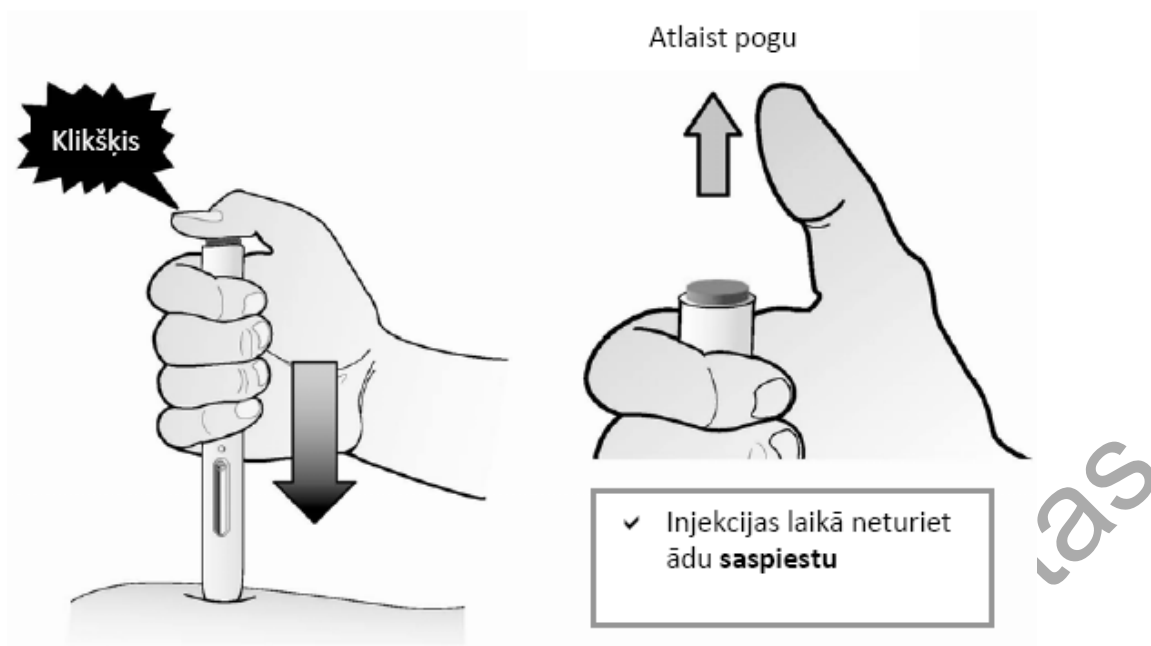


Ø **Nespiediet** sarkano pogu kamēr drošības aizsargs nav pilnībā ievilkts.

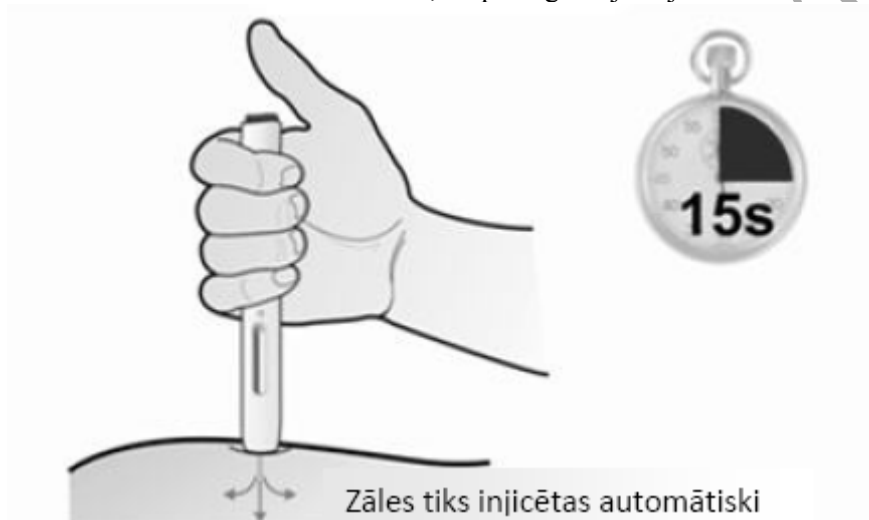
✓ **Spiediet** uz leju pietiekami stingri, lai iespiestu dzelteno drošības aizsargu un nespiediet sarkano pogu.

✓ **Turiet** pildspalvveida pilnšļirci taisnā leņķī (90°) pret injekcijas vietu.

3. Nospiediet un atlaidiet sarkano pogu.



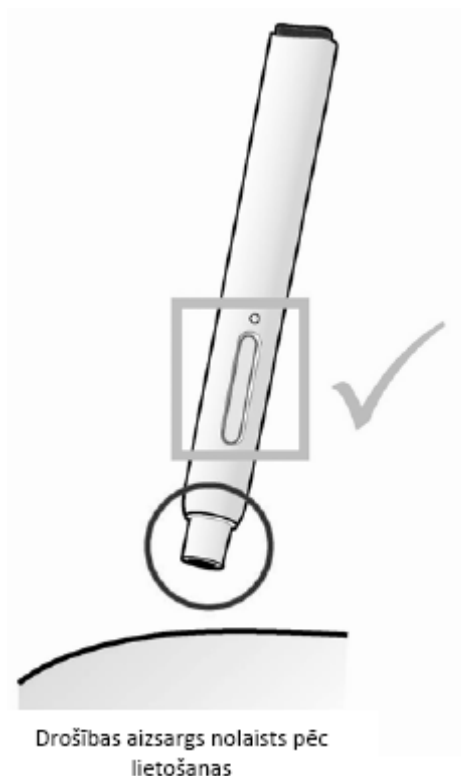
4. Lēni noskaitiet 15 sekundes, lai pabeigtu injekciju.



Ø **Nekustiniet** pildspalvveida pilnšļirci injekcijas laikā.

- ✓ **Nogaidiet** lai injekcija tiek pabeigta pirms pārtraucat spiedienu.
- ✓ **Jūs izdzirdēsiet otro “klikšķi”** kad sarkanā poga atlēks atpakaļ.

5. Pārbaudiet lodziņā vai ievadīta visa deva.



- ✓ **Pārliecinieties** vai apskates lodziņš ir dzeltens
- ! Ja apskates lodziņš nav dzeltens, Jums jāsaazinās ar ārstu, medicīnas māsu vai farmaceitu

Injekcijas vieta var mazliet asiņot. Jūs varat injekcijas vietai piespiest vates tamponu vai marli.

Neīrījiet injekcijas vietu. Ja nepieciešams, varat uzlikt injekcijas vietai pārsēju.

Atcerieties

Ja rodas problēmas, lūdziet palīdzību vai padomu ārstam vai medicīnas māsai.

Izlietoto pildspalvveida pilnšļirču iznīcināšana

- Nespo pildspalvveida pilnšļircei NEDRĪKST lietot atkārtoti.
- NELIECIET atpakaļ pelēko adatas uzgali uz izlietotās pildspalvveida pilnšļirces.
- Izlietotā pildspalvveida pilnšļirce jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām. Vaicājiē farmaceutam par nevajadzīgo zāļu likvidēšanu. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

Neobligāta, atsevišķa, papildu lietošanas instrukcija:

PRIEKŠPUSE- Nespo lietotāja rokasgrāmata:

LATVIAN	Nespo SureClick pildspalvveida pilnšļirce - Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju			
	Ieteicamā injekcijas vieta ir augšstilba priekšpusē	Alternatīvās injekcijas vietas ir vēders vai augšdelma mugurpusē	Izstiept ādu alternatīvajās injekcijas vietās Izstiept Injekcijas vietai jābūt ar stingru virsmu	Informāciju par injekcijas veikšanu skatiet otrā pusē

OTRĀ PUSE- Nespo lietotāja rokasgrāmata:

LATVIAN	① Noņemiet pelēko adatas uzgali Ø Negrozīt pelēko adatas uzgali	② Nepieskarieties sarkanai pogai. Piespiediet pildspalvveida pilnšļirci ādai, lai atslēgtu drošības aizsargu. X Noslēgts ✓ Nenoslēgts	③ Nospiediet un atlaidiet sarkano pogu Klikšķis Pret ādu turēt nenoslēgtu	④ Lēni noskaitiet līdz 15, lai pabeigtu injekciju.	⑤ Pārbaudiet lodziņu ✓ Ja dzeltens - injekcija pabeigta