

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 10 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 10 mikrogrammi ta' darbepoetin alfa f' 0.4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l- piz ta' mard fuq kolloxpiz ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandniex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demm.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demm. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni gholja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'kazijiet iżolati, aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'każ li aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika ohra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejtnu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqnu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlux b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma ġie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma ġiex evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma ġiet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $10\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.4 ml ($25\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-għatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tiddi b' hafna lwien. Thawwadx. Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/001 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/002 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/033 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 15-il mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) ġo siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu ġo siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzatandirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwidagħal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjidiel fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahget b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kolloxpiz ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s' issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f' dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b' attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b' Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropoježi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropoježi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlux b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $15\text{ }\mu\text{g f}0.375\text{ ml}$ ($40\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/005 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/006 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/035 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 20 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 20 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina '1 fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzatandirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwidagħal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehied u iehor 25%. Żjidiel fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahget b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kolloxpiz ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi oħra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b' Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) hadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli homor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli homor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' hafna. Anki b'livelli għoljin hafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejtnu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' tehid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f' adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-animalli.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $20\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.5 ml ($40\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati go folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew minghajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-għatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni minghajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwad. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/005 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/006 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/035 Pakkett ta' 1 (mhux go folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 30 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 30 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina '1 fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzatandirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwidagħal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahget b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kolloxpiz ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandniex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteci-pazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-animali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinnifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinnifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejtnu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' tehid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f' adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $30\text{ }\mu\text{g f' }0.3\text{ ml}$ ($100\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwad. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/007 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/008 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/036 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 40 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbi li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-livell ta' mard; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qegħdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina '1 fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzatandirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahget b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija necessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; imexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġiegħel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-ġħoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-ġħoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' ħajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partecipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngābru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti għet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinnifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinnifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f' adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $40\text{ }\mu\text{g f' }0.4\text{ ml}$ ($100\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwad. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/009 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/010 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/037 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 50 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 50 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbi li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-livell ta' mard; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehied u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija necessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; imexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojezi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojezi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinnifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet għew rrapportati f' pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u agenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-dem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-għejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-ghadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x'jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b'Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtuġh ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl-ħiema Nespo inghata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, l-uġiegh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet generalment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġġlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oġġli ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tintstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesha ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $50\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.5 ml ($100\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati go folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew minghajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni minghajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/011 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/012 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/038 Pakkett ta' 1 (mhux go folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 60 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehied u iehor 25%. Żjidiel fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahget b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija necessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; imexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġiegħel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partecipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti għet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plazma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $60\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.3 ml ($200\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tiddi b' hafna lwien. Thawwadx. Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/013 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/014 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/039 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medikinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 80 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 80 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu sir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bhala injezzjoni wahda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taht il-ġilda bhala injezzjoni wahda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bhala injezzjoni wahda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahget b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bhala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk agġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi agġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull agġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-agġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija necessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; imexxija għall-agġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Agġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tghola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partecipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati klinici li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji klinici kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumuri malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumuri.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumuri ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plazma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f' adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapja

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapja, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapja, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $80\text{ }\mu\text{g f' }0.4\text{ ml}$ ($200\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwad. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/015 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/016 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/040 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 100 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 100 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahget b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija necessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; imexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f' adulti li għandhom CRF fl-ilema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesha ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-friġġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-friġġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 100 µg f' 0.5 ml (200 µg/ml).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tiddi b' hafna lwien. Thawwadx. Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/017 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/018 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/041 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 130 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 130 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehied u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-ricetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partecipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demm eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demm ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejtnu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 130 μg f' 0.65 ml (200 $\mu\text{g}/\text{ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/069 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/070 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/071 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 150 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 150 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijaliżi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijaliżi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijaliżi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' konsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġiegħel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteeċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-animali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejtnu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqas konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friza.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $150\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.3 ml ($500\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ghoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tiddi b' hafna lwien. Thawwadx. Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/019 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/020 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/042 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 300 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 300 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demm.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrapportata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demm. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partecipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f' adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-friġġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-friġġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgħa siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 300 µg f' 0.6 ml (500 µg/ml).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ġhatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwad. Halli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/021 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/022 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/043 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 500 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go siringa mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest fiha 500 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go siringa mimlija għal-lest.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi lest għall-użu go siringa mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bhala injezzjoni wahda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taht il-ġilda bhala injezzjoni wahda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bhala injezzjoni wahda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bhala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u iehor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizanti għal eritropojetin m'għandix tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinnifikanti attribwiti għall-ġħoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-ġħoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġ meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġ. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropoježi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropoježi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejġat f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejġat b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analazi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsehhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-friġġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba siringa tkun tneħħiet mill-friġġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebgħat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih siringa wahda mimlija għal-lest jew erbgha siringi mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 500 µg f' 1 ml (500 µg/ml).

Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew mingħajr folja (pakkett ta' 1 biss).

Is-siringi huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27. L-ġhatu tal-labra tas-siringa mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża wahda b'siringa wahda. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa s-siringa mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Ħalli s-siringa mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé Biotec S.p.A.

Via San Martino 12

I-20122 Milan

Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/031 Pakkett Folja ta' 1

EU/1/01/184/032 Pakkett Folja ta' 4

EU/1/01/184/044 Pakkett ta' 1 (mhux ġo folja)

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Prodott medicinali li m'għadux awtorizzati

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 15-il mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) ġo kunjett.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi f' kunjetti. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjiediet fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix bizżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlaħqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b' 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jingħata l-prodott, l-istess doża trid tigi wżata u l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkun jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wieħed u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wieħed u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbez it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wieħed u iehor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wieħed u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimghatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u iehor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wieħed u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkun jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kancer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija necessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkazzjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 µg (6.75 µg/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 µg/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 µg, 300 µg, u 150 µg għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojezi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jistimolaw l-eritropojezi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlahaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rappurtati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għall-pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b' evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium giet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma gietx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f' ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demm. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-partecipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-għejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngħabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi oħra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi ma-

ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x'jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tiegħaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngābret minn sebgħa studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna (≥1/10)	Edima
	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Uġiġh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet izolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b' assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tiġi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minħabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha ħafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropoježi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifità dejqa ħafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfużjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta nġhatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża ġiet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b' tumor malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfużjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli ħomor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumor.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumor ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġħlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropojetina rikombinanti umana u dawk li rċeview kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċeview il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinnifikanti mhux spejġat f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċeview eritropojetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejġat b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċeview l-eritropojetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kancer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI:0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinnifikanti lil pazjenti bil-kancer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jseħħu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kancer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-taġħrif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropojezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata mqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol vina u taht il-ġilda. Il-half life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl-liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda. Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kancer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-ghoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kancer, l-oghla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' dozi (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tbiddlux b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien

hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar dożi. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taħt il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiediet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli ħomor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b' dożi għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demm). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitoġeniku mhux mistenni ma ġie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenoġeniku ta' darbepoetin alfa ma ġie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f' dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma ġiet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m' għandux jithallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C).
Tagħmlux fil-frیža.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba kunjett jkun tneħħa mill-frigġ u jkun laħaq temperatura ambjentali (sa 25°C) dan għandu jintuża fi żmien sebghat ijiem jew jintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih kunjett wiehed jew erba' kunjetti ta' hġieġ ċar b' tapp(ijiet) tal-lastiku b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 15 µg f' 1 ml (15 µg/ml).

Il-kunjetti huma magħmula minn hġieġ Tip I b' tappijiet tal-lastiku b' rita ta' fluoropolymer.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Taghtix aktar minn doża wahda minn kunjett wiehed. Il-prodott medikinali li jifdal ġewwa l-kunjett għandu jintrema.

Qabel l-ġoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tigi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni minghajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-kunjett jilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-lijijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/023 Pakkett ta' 4
EU/1/01/184/024 Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001
Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 25 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 25 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) ġo kunjett.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi f' kunjetti. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taħt il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demem sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taħt il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taħt. Għandhom jiġu evitati żjidi fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif meħtieġ.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix bizżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehied u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlaħqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b' 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jingħata l-prodott, l-istess doża trid tigi wżata u l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkun jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-gimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-gimgha jew darba kull gimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull gimgha ($\mu\text{g}/\text{gimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-gimgha ta' r-HuEPO (IU/gimgha) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull gimghatejn ($\mu\text{g}/\text{gimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' gimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull gimgha jew gimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-gimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull gimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' gimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wieħed u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' gimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' gimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wieħed u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wieħed u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wieħed u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull gimgha jew gimghatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-gimgha jew darba kull gimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-gimgha għal doża ta' darba kull gimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-gimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull gimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull gimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-gimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-gimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-gimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull gimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-gimgha jew ta' darba kull gimghatejn ($\mu\text{g}/\text{gimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' gimgha ta' r-HuEPO (IU/gimgha) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-gimgha jew darba kull gimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wieħed u ieħor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkazzjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina '1 fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (għeja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinzamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b'bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawżjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-hadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-hadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' hadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal ieħor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidherx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematologiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taħt il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa mahsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu hażin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-hajja f'periklu.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni targit rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropoesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlahaq targit ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinnifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rappurtati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għall-pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlahaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b'mod regolari waqt kura b'Nespo. Żjieda fil-potassium giet irrappurtata f'xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma gietx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni taċ-ċelluli ħomor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avvanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlahaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' ħajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlahaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlahaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur maligni attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'certu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jittqiesu f'din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu, il-gravità tal-anemija; it-tul tal-għejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f'sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngħabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi oħra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli ħomor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f' dak li ghandu x' jaqsam mat-tqala, l-izvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-izvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo ghandu jinghata b' attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'ghandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament mehtiega, il-mara ghandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma gewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-ġilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni gie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngħabt minn sebgħa studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tiġi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minħabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha ħafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekulari. Minħabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa

għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekulari, darbepoetin alfa għandha specificità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża ġiet mnaqqsqa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċewew mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b' tumor malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għejja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni ta' ċelluli ħomor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumor.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumor ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġħlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-koncentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropojetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejġat f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropojetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejġat b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropojetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analazi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kancer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropojetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu

kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jseħhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inklużi fit-tagħrif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oġġli ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropojezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijologiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti gol vina u taht il-ġilda. Il-half life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti gol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' doži taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti gol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni gol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew gol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl-liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti gol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda. Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti gol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-ghoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġli konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tbiddlux b' dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjidi sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'dożi għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effetti farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demm). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effetti fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effetti fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenoġeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x'jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għadux jithallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).
Tagħmlux fil-frیża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba kunjett jkun tneħħa mill-frigġ u jkun laħaq temperatura ambjentali (sa 25°C) dan għandu jintuża fi żmien sebgħat ijiem jew jintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih kunjett wieħed jew erba' kunjetti ta' ġgieġ ċar b' tapp(ijiet) tal-lastiku b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $25\text{ }\mu\text{g}$ f' 1 ml ($25\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Il-kunjetti huma magħmula minn ġgieġ Tip I b' tappijiet tal-lastiku b' rita ta' fluoropolymer.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Taghtix aktar minn doża waħda minn kunjett wiehied. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-kunjett għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tigi ispezizzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-kunjett jilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/025 Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/026 Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001
Data ta' l-aħhar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META GIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 40 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) ġo kunjett.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi f' kunjetti. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demem sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjiddiet fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijaliżi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix bizżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijaliżi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijaliżi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b' 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b' 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jingħata l-prodott, l-istess doża trid tigi wżata u l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkun jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wieħed u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wieħed u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wieħed u iehor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wieħed u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimghatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u iehor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wieħed u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistghu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kancer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistghu okkazzjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni gholja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressuretti tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressuretti tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-hadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-hadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfitxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' hadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal ieħor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidherx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematologiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-anitkorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom anitkorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tneħħija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu hażin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-hajja f'periklu.

F'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika, il-koncentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-koncentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji klinici, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji klinici kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-koncentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rappurtati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għall-pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium giet irrappurtata f' xi pazjenti li nġataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma gietx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-ghejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u agenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta nġatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta nġatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f' ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-dem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngħabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi ma' ċelluli homor tad-dem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-dem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f' dak li ghandu x' jaqsam mat-tqala, l-izvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-izvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo ghandu jinghata b' attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'ghandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara ghandha tieqaf mit-treddiegħ.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, l-uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b' Nespo fi studji klinici kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboembolici
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngābret minn sebgħa studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna (≥1/10)	Edima
	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Uġiġh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet izolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtika ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tiġi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minħabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha ħafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojezi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifità dejqa għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfużjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfużjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfużjoni ta' ċelluli homor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b' tumor malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfużjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumor.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumor ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġħlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropojetina rikombinanti umana u dawk li rċeview kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċeview il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinnifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċeview eritropojetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċeview l-eritropojetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analazi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kancer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI:0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinnifikanti lil pazjenti bil-kancer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jseħħu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kancer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-taġħrif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata mqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol vina u taht il-ġilda. Il-half life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl-liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda. Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kancer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-ghoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kancer, l-oghla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' dozi (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tbiddlux b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien

hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvīcinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar dożi. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taħt il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjidi sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli ħomor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b' dożi għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minħabba żjieda fil-viskożità tad-demm). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma ġie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenoġeniku ta' darbepoetin alfa ma ġie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f' dak li għandu x' jaqşam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma ġiet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minħabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m' għandux jithallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahžen fi frigġ (2°C – 8°C).
Tagħmlux fil-frīża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba kunjett jkun tneħħa mill-frigġ u jkun laħaq temperatura ambjentali (sa 25°C) dan għandu jintuża fi żmien sebgħat ijiem jew jintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih kunjett wiehed jew erba' kunjetti ta' hġieġ ċar b' tapp(ijiet) tal-lastiku b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 40 µg f' 1 ml (40 µg/ml).

Il-kunjetti huma magħmula minn hġieġ Tip I b' tappijiet tal-lastiku b' rita ta' fluoropolymer.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Taghtix aktar minn doża waħda minn kunjett wiehed. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-kunjett għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tigi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-kunjett jilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/027 Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/028 Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001
Data ta' l-aħhar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 60 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) ġo kunjett.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo jiġi f' kunjetti. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taħt il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demem sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taħt il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taħt. Għandhom jiġu evitati żjiediet fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif meħtieġ.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix bizżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b' 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b' 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jingħata l-prodott, l-istess doża trid tigi wżata u l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkun jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-gimgha jistghu jibdlu għal Nespo darba fil-gimgha jew darba kull gimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull gimgha ($\mu\text{g}/\text{gimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-gimgha ta' r-HuEPO (IU/gimgha) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull gimghatejn ($\mu\text{g}/\text{gimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' gimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull gimgha jew gimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-gimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull gimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' gimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wieħed u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' gimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' gimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wieħed u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wieħed u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wieħed u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull gimgha jew gimghatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-gimgha jew darba kull gimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-gimgha għal doża ta' darba kull gimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-gimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull gimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull gimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-gimgha jistghu jibdlu għal Nespo darba fil-gimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-gimgha jistghu jibdlu għal Nespo darba kull gimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-gimgha jew ta' darba kull gimghatejn ($\mu\text{g}/\text{gimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' gimgha ta' r-HuEPO (IU/gimgha) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-gimgha jew darba kull gimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' teħid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex jinżamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wieħed u ieħor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rota tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistghu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kancer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistghu okkazzjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni gholja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-hadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-hadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġiegħel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' hadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidherx waqt eżami mediku), emolizi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematologiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbapoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu hażin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinnifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rappurtati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għall-pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium giet irrappurtata f' xi pazjenti li nġataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma gietx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bhal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u agenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' haġja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta nġatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta nġatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f' ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-dem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-għejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarġiet ohra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li nġabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi ma' ċelluli homor tad-dem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-dem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f' dak li ghandu x' jaqsam mat-tqala, l-izvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-izvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo ghandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'ghandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtiega, il-mara ghandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma gewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Generali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugh ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b' insufficjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li nghataw Nespo u 591 pazjent li nghataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni gie attribwit ghall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nhasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b'Nespo fi studji klinici kontrollati huma dawn:

<i>Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA</i>	<i>Inċidenza fis-suġġett</i>	<i>Effetti mhux mixtieqa</i>
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni gholja
Disturbi fil-gilda u fit-tessuti ta' taht il-gilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboembolici
Disturbi generali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngābret minn sebgħa studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna (≥1/10)	Edima
	Komuni (> 1/100 to < 1/10)	Uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti ġiet irrappurtata b' assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tiġi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minħabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha ħafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropoježi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifità dejqa ħafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfużjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta nġhatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfużjonijiet ta' ċelluli ħomor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża ġiet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfużjoni ta' ċelluli ħomor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b' tumor malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfużjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli ħomor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumor.

L-għejxien u l-progressjoni tat-tumor ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġħlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropojetina rikombinanti umana u dawk li rċeview kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċeview il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinnifikanti mhux spejġat f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċeview eritropojetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejġat b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċeview l-eritropojetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kancer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI:0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kancer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jseħħu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kancer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-taġħrif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata mqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol vina u taht il-ġilda. Il-half life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl-liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda. Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kancer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-ghoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kancer, l-oghla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' dozi (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tbiddlux b' dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien

hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviciinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar dożi. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taħt il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiediet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli ħomor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b' dożi għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demm). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma ġie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenoġeniku ta' darbepoetin alfa ma ġie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f' dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma ġiet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott medicinali m' għandux jithallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti medicinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott medicinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ (2°C – 8°C).
Tagħmlux fil-frیża.
Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebgħat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba kunjett jkun tneħħa mill-frigġ u jkun laħaq temperatura ambjentali (sa 25°C) dan għandu jintuża fi żmien sebgħat ijiem jew jintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih kunjett wiehed jew erba' kunjetti ta' hġieġ ċar b' tapp(ijiet) tal-lastiku b' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 60 µg f' 1 ml (60 µg/ml).

Il-kunjetti huma magħmula minn hġieġ Tip I b' tappijiet tal-lastiku b' rita ta' fluoropolymer.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Taghtix aktar minn doża wahda minn kunjett wiehed. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-kunjett għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tigi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-kunjett jilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/029 Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/030 Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħhar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-websajt ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 10 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 10 mikrogrammi ta' darbepoetin alfa f' 0.4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' konsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura minn taht il-gilda. Dawn l-anitkorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom anitkorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinnifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet għew rrapportati f' pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-ghejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u agenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f' ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-dem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċċelluli ħomor tad-demm eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demm ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x'jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b'Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl-ħiema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, l-uġiegh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet generalment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni gholja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'kazijiet iżolati, aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'kaz li aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika ohra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oġġli ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-animalli.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $10\text{ }\mu\text{g f' }0.4\text{ ml}$ ($25\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/045 – 1 pack

EU/1/01/184/057 – 4 pack

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 15-il mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mniżżla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġiegħel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taħt il-ġilda. Dawn l-anitkorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom anitkorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinnifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f' pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium giet irrapportata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma gietx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-ghejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u agenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-dem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-ghadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċċelluli ħomor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x'jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b'Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtuġh ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl-ħiema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, l-uġiegh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet generalment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni gholja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'kazijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'kaz li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesha ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviciinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $15\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.375 ml ($40\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/046 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/058 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 20 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 20 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtika ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur maligni attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jigi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jigi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demm eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demm ta' dawn is-sustanzi għandu jigi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b' Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġġlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oġġli ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $20\text{ }\mu\text{g f' }0.5\text{ ml}$ ($40\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal fraq vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/047 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/059 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 30 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 30 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mniżżla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur maligni li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngābru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b' Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-ahħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C – 8°C).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-friġġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-friġġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgħa pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' 30 µg f' 0.3 ml 100 µg/ml).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal fraq vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/048 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/060 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001
Data ta' l-aħhar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 10 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 10 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mniżżla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas minn mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur maligni attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nhasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'kazijiet iżolati, aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'kaz li aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika ohra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $10\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.4 ml ($25\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/045 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/057 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 50 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 50 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mniżżla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qegħdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojezi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojezi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avvanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-parteeċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesha ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $50\text{ }\mu\text{g f' }0.5\text{ ml}$ ($100\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/050 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/062 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 60 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mniżżla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehied u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rota tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdeu miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: anġina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur maligni li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali oħra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarijiet oħra li jistgħu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngābru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi oħra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-ahħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejtnu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'lema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesha ta' dozi (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar dozi. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'dozi għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-friġġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-friġġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $60\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.3 ml ($200\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal fraq vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tintjeta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/051 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/063 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 80 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 80 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mniżżla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtika ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkun jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġiegħel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demm.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demm. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b' Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti għet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demm f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demm waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Ghal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-ghejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-ghejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-ghejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-ghejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejtnu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bhall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $130\text{ }\mu\text{g f' }0.65\text{ ml}$ ($200\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/052 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/064 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 100 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 100 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqgħu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-koncentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħa ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimgħatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgħa jew ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimgħatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimgħat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimgħat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgħa jew ġimgħatejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa għal doża ta' darba kull ġimgħatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgħa. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimgħatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimgħatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgħa, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgħa jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimgħatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgħa jew ta' darba kull ġimgħatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgħa}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgħa ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgħa}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija necessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; imexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 µg (6.75 µg/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 µg/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 µg, 300 µg, u 150 µg għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojezi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojezi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demm (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emolizi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetici.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetici, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetici kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergici.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni targit rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji klinici, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq targit ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji klinici kkontrollati ma' wrewx benefiċji sinnifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f' pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium giet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma gietx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-ghejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u agenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demm. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-ghadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċċelluli ħomor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x'jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b'Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtuġh ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl-ħiema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, l-uġiegh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet generalment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti għet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġġlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li ppartecipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oġġli ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l-fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmakokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $100\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.5 ml ($200\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/053 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/065 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 130 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 130 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqgħu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehied u iehor 25%. Żjidiel fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehied u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied id- doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdiedid-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infekzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandiex taqbeż l-ghola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombozi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċi sinnifikanti attribwiti għall-ghoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfużjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet għew rrapportati f' pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-targit ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod iehor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jistimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jistimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-ghejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f' pazjenti b' anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u agenti li jistimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f' pazjenti b' kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq targit ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f' ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f' pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-dem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċju-riskju bil-parteciċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta' tumur u l-stadju tiegħu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b' tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b' attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-ghadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċċelluli ħomor tad-demm eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jingħata flimkien ma' xi waħda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demm ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M'hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x'jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jingħata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jingħata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b'Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtuġh ta' nifs, raxx tal-ġilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl-ħiema Nespo ingħata bħala injezzjoni taħt il-ġilda, l-uġieħ fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet generalment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropoježi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropoježi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntaġġlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni target ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oġġli ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesha ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħa). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħa). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $130\text{ }\mu\text{g f' }0.65\text{ ml}$ ($200\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/072 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/073 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 150 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 150 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqgbu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' l-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid- doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m' għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistghu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistghu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demm.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taht 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taht 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium giet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma gietx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. B'hal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demm. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed ireddghu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata b'hala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa b'hala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż emboliżmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat , tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropoježi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi rregolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropoježi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-ghadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $150\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.3 ml ($500\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doża waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/054 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/066 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 300 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 300 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 0.6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobba li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mnizzla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tizdied il-koncentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjiediet fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Fażi ta' manutenzjoni

Fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Fażi ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u ieħor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u ieħor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u ieħor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Fażi ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-fażi ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u ieħor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehied u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehied u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehied u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehied u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehied u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbdew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rrakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demmi.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rrakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-oġġett limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrapportata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur maligni li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demmi. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntast kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jiġi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jiġi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboemboliċi. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngabru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b'mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jiġi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda taghrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-animali ma jindikawx effetti ta' hsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b'Nespo hija assolutament mehtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbapoetin alfa.

Espjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Taghrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bhala injezzjoni taht il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati mal-kura b'Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) hadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bhala relatati ma' kura b'Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/hmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni hafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Ugħigh fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqeghid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqeghid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli homor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli homor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b'Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taht il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli homor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b'Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' hafna. Anki b'livelli għoljin hafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' policitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropojeżi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropojeżi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombożi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarifi ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarifi li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oġġli ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiz-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża waħda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesa' ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avviċinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-mediċina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakoloġiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin ħafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakoloġiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematoloġiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $300\text{ }\mu\text{g}$ f' 0.6 ml ($500\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal fraq vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/055 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/067 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 500 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest fiha 500 mikrogramma ta' darbepoetin alfa f' 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Għal-lista kompleta ta' sustanzi mhux attivi, ara sezzjoni 6.1..

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni (injezzjoni) go pinna mimlija għal-lest (SureClick).

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kura ta' l-anemija sintomatika assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (CRF) f' pazjenti adulti u tfal.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti b'kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi li qed jirċievu kura b'kimoterapija.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Il-kura b'Nespo għandha tinbeda minn tobbja li għandhom esperjenza fil-kura ta' l-indikazzjonijiet imsemmija hawn fuq.

Nespo (SureClick) jiġi lest għall-użu go pinna mimlija għal-lest. L-istruzzjonijiet għall-użu, l-immaniġġjar u r-rimi huma mniżżla f' sezzjoni 6.6.

Kura ta' l-anemija sintomatika f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Sintomi u problemi ta' anemija jistgħu jvarjaw skond l-età, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent huma neċessarji. Nespo għandu jingħata bħala injezzjoni taht il-ġilda jew ġol-vina sabiex tiżdied il-konċentrazzjoni ta' l-emoglobina għal mhux aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l). L-użu taht il-ġilda huwa aħjar f' pazjenti li mhux qeghdin fuq dijalisi tad-demmi sabiex jevitaw titqib tal-vini periferali.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u ieħor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f' pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livell ta' l-emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immaniġġjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; gwida għal aġġustament fid-doża xierqa għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbuż t-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht. Għandhom jiġu evitati żjidi ta' fl-emoglobina ta' aktar minn 2g/dl (1.25 mmol/l) fuq perijodu ta' erba' ġimgħat. Jekk dan jsehh, għandu jsir aġġustament fid-doża kif mehtieg.

Il-kura b'Nespo hija maqsuma f'żewġ stadji- fażi ta' korrezzjoni u fażi ta' manutenzjoni. It-tmexxija f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal hija mogħtija separatament. Il-kura f' pazjenti tfal ta' anqas minn sena għad ma gietx studjata:

Pazjenti adulti li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

Id-doża tal-bidu mogħtija taħt il-ġilda jew ġol-vina hija ta' 0.45 µg/kg piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhumiex fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' 0.75 µg/kg tista' tingħata taħt il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-żjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn 1 g/dl (0.6 mmol/l) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjiediet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied, wara tnaqqis fid-doża, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm il-livell ta' l-emoglobina jibda jonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b' doża ta' bejn wiehded u iehor doża ta' 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f'intervalli itwal.

Faži ta' manutenzjoni

Fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jingħata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddlu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jingħataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-konċentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jingħata darba fix-xahar bħala injezzjoni taħt il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tingħata darba kull ġimghatejn.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm il-konċentrazzjoni ta' emoglobina mixtieqa.

Jekk aġġustament fid-doża hija meħtieġ biex tinzamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tigi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tigi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha tigi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl'liema punt għandha terġa tinbeda l-kura b' doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib biex jiġi assigurat li l-anqas doża ta' Nespo approvata tintuża biex jiġi pprovdut kontroll adegwat tas-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tigi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimagħtejn. Bidliet fid-doża waqt il-faži ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel il-mod ta' kif jinghata l-prodott, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinzamm fil-livell mixtieq.

Studji kliniċi wrew li pazjenti adulti li jirċievu r-HuEPO darba, darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimgha ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali fil-ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 200. Id-doża tal-bidu ta' Nespo ta' kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimghatejn}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi t-totali tad-doża ta' r-HuEPO ta' perijodu ta' ġimghatejn b' 200. Minhabba varjazzjonijiet minn pazjent għall-iehor, l-aħjar doża terapewtika għandha tiġi mkejla għal kull pazjent individwali. Meta Nespo jiġi sostitwit b'r-HuEPO, l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

Pazjenti tfal li għandhom insuffiċjenza renali kronika

Faži ta' korrezzjoni

F' pazjenti ta' ≤ 11 -il sena, id-doża tal-bidu mogħtija taht il-ġilda jew ġol-vina hija ta' $0.45 \mu\text{g}/\text{kg}$ piż tal-ġisem, bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha. Alternattivament, f' pazjenti li mhux fuq dijalisi, doża tal-bidu ta' $0.75 \mu\text{g}/\text{kg}$ tista' tinghata taht il-ġilda bħala injezzjoni waħda darba kull ġimghatejn. Jekk iż-zjieda fl-emoglobina mhix biżżejjed (inqas minn $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0.6 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat), id-doża trid tiżdied b' bejn wiehded u iehor 25%. Żjidiet fid-doża m' għandhomx jsiru aktar minn darba kull erba' ġimghat.

Jekk iż-zjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1.25 \text{ mmol}/\text{l}$) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-zjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it- $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7.5 \text{ mmol}/\text{l}$), tnaqqis fid-doża għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-livell ta' l-emoglobina jkompli jiżdied, id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża, l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

L-emoglobina għandha titkejjel kull ġimgha jew ġimagħtejn sakemm tilhaq livell stabbli. Minn hemm 'il quddiem, l-emoglobina tista' titkejjel f' intervalli itwal.

M'hemm l-ebda tmexxija dwar il-korrezzjoni ta' l-emoglobina f' pazjenti tfal ta' bejn sena u 10 snin.

Faži ta' manutenzjoni

F' pazjenti tfal ta' ≤ 11 -il sena, fil-faži ta' manutenzjoni, Nespo jista' jkompli jinghata bħala injezzjoni waħda darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn. Pazjenti fuq dijalisi li qed ibiddu minn doża ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha għal doża ta' darba kull ġimghatejn, fil-bidu għandhom jinghataw doża ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba fil-ġimgha. F' pazjenti mhux fuq dijalisi, la darba t-targit tal-koncentrazzjoni ta' emoglobina tkun ntlahqet b' iddożar ta' darba kull ġimghatejn, Nespo jista' jinghata darba fix-xahar bħala injezzjoni taht il-ġilda b' doża tal-bidu ekwivalenti għal darbtejn id-doża li qabel kienet tinghata darba kull ġimghatejn.

F' pazjenti tfal bejn sena u 18-il sena, tagħrif kliniku wera li pazjenti tfal li jirċievu r-HuEPO darbtejn jew tliet darbiet fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba fil-ġimgha, u dawk li jirċievu r-HuEPO darba fil-ġimgha jistgħu jibdlu għal Nespo darba kull ġimghatejn. Id-doża tal-bidu f' pazjenti tfal ta' Nespo ta' darba fil-ġimgha jew ta' darba kull ġimghatejn ($\mu\text{g}/\text{ġimgha}$) tista' tiġi ddeterminata billi tiddividi d-doża totali ta' ġimgha ta' r-HuEPO ($\text{IU}/\text{ġimgha}$) b' 240. Minhabba varjazzjoni bejn individwu u iehor, kalkoli għal doża terapewtiċi ottimali għandhom jsiru għal pazjenti individwali. Meta tibdel Nespo għal r-HuEPO l-emoglobina għandha tiġi mmonitorjata darba fil-ġimgha jew darba kull ġimghatejn u għandu jintuża l-istess mod ta' tehid.

L- iddożar għandu jiġi kkalkulat skond il-bżonn biex tinzamm it-targit ta' emoglobina

Jekk aġġustament fid-doża hija mehtieġa biex tinżamm l-emoglobina fil-livell mixtieq, huwa rrakkomandat li d-doża tiġi aġġustata b' bejn wiehded u iehor 25%.

Jekk iż-żjieda fl-emoglobina tkun ta' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f'erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25%, skond ir-rata taż-żjieda. Jekk l-emoglobina taqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l), tnaqqis fid-doża għandha tiġi kkunsidrata. Jekk l-emoglobina tkompli tiżdied, id-doża għandha tiġi mnaqqsa bejn wiehded u iehor b'25%. Jekk wara tnaqqis fid-doża il-livell ta' l-emoglobina jkompli jizdied id-doża għandha titwaqqaf temporanjament sa kemm l-emoglobina tibda tonqos, fl' liema punt il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib sa biex jiġi assigurat li tintuża l-anqas doża ta' Nespo approvata biex jiġi pprovdut kontroll fuq is-sintomi ta' l-anemija.

Wara kull aġġustament fid-doża jew fl-iskeda l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn. Bidliet fid-doża waqt il-fażi ta' manutenzjoni tal-kura m'għandhomx jsiru aktar spiss minn kull ġimghatejn.

Meta tibdel ir-rotta tal-amministrazzjoni, l-istess doża trid tiġi wżata u l-emoglobina trid tiġi mmonitorjata kull ġimgha jew ġimghatejn halli l-aġġustamenti xierqa fid-doża jkunu jistgħu jsiru sabiex l-emoglobina tinżamm fil-livell mixtieq.

Kura ta' l-anemija sintomatika minhabba l-kimoterapija f'pazjenti bil-kanċer

Nespo għandu jingħata taht il-ġilda lil pazjenti b' anemija (eżempju: konċentrazzjoni ta' emoglobina ≤ 10 g/dl (6.2 mmol/l) sa biex l-emoglobina tiżdied b' mhux aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l). Is-sintomi u kumplikazzjonijiet ta' l-anemija jvarjaw bl-eta, is-sess, u l-piż ta' mard fuq kollox ; evalwazzjoni minn tabib ta' l-istat kliniku u l-kundizzjoni tal-pazjent hija neċessarja.

Minhabba varjazzjonijiet bejn pazjent u iehor, jistgħu okkażjonalment jiġu osservati f'pazjenti valuri ta' l-emoglobina 'l fuq jew taht il-livelli ta' emoglobina mixtieqa. Varjazzjoni fl-emoglobina għandha tiġi ndirizzata permezz ta' immanigjar tad-doża, b' kunsiderazzjoni għat-targit ta' l-emoglobina ta' 10g/dl (6.2 mmol/l) għal 12 g/dl (7.5mmol/l). Livell ta' l-emoglobina miżmum fit-tul għal aktar minn 12 g/dl (7.5 mmol/l) għandu jiġi evitat; tmexxija għall-aġġustament fid-doża xieraq għal meta l-valuri ta' l-emoglobina jaqbzu it-12 g/dl (7.5 mmol/l) huma murija hawn taht.

Id-doża rakkomandata fil-bidu hija ta' 500 μ g (6.75 μ g/kg) mogħtija darba kull tliet ġimghat, jew 2.25 μ g/kg piż tal-ġisem mogħtija darba fil-ġimgha . Jekk ir-rispons kliniku tal-pazjent (gheja, rispons ta' l-emoglobina) mhux adegwat wara disa' ġimghat, aktar kura tista' ma tkunx effettiva.

Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf bejn wiehded u iehor erba' ġimghat wara tmiem il-kimoterapija.

La darba li l-ghan tal-kura għal pazjent individwali jkun ntlahaq, id-doża trid titnaqqas għal bejn 25% u 50% tintuża l-anqas doża approvata ta' Nespo sabiex tinżamm l-emoglobina fl-livell li jikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija. Aġġustament xieraq fid-doża ta' bejn 500 μ g, 300 μ g, u 150 μ g għandu jiġi kkunsidrat.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib, jekk l-emoglobina taqbeż it-12g/dl (7.5mmol/l), id-doża għandha titnaqqas b' bejn wiehded u iehor 25 u 50%. Il-kura b' Nespo għandha titwaqqaf temporanjament jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-13g/dl (8.1mmol/l). Il-kura għandha terġa tinbeda b'doża ta' bejn wiehded u iehor 25% anqas mid-doża ta' qabel wara li l-emoglobina tkun waqgħet għal 12 g/dl (7.5 mmol/l) jew anqas.

Jekk l-emoglobina tgħola b' aktar minn 2 g/dl (1.25 mmol/l) f' erba' ġimghat, id-doża trid titnaqqas b' bejn 25% u 50%.

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għal darbepoetin alfa, r-HuEPO jew għal xi sustanzi mhux attivi.

Pressjoni għolja mhux ikkontrollata tajjeb.

4.4 Avviżi speċjali u prekawzzjonijiet speċjali għall-użu

Ġenerali

Il-pressjoni tad-demem għandha tiġi mmonitorjata fil-pazjenti kollha, speċjalment fil-bidu tal-kura b'Nespo. Jekk il-pressjoni tkun diffiċli biex tiġi kkontrollata billi jinbnew miżuri xierqa, l-emoglobina tista' tiġi mnaqqsa billi titnaqqas jew titwaqqaf id-doża ta' Nespo (ara sezzjoni 4.2).

Sabiex tiġi assicurata eritropojeżi effettiva, il-qagħda tal-ħadid trid tiġi evalwata għal pazjenti kollha qabel u waqt il-kura u jista' jkun hemm l-bżonn ta' kura supplementari bil-ħadid.

Nuqqas ta' rispons għal kura b'Nespo għandu jġieghel li tinbeda tfittxija għal fatturi kawżattivi. Nuqqas ta' ħadid, folic acid jew ta' vitamina B12 jnaqqsu l-effikaċja ta' l-aġenti li jstimolaw l-eritropojeżi u għalhekk għandhom jiġu kkoreġuti. Infezzjonijiet li jiffaċċaw minn żmien għal iehor, episodji ta' infjammazzjoni jew trawma, telf ta' demem (li ma jidhirx waqt eżami mediku), emoliżi, tossiċità severa ta' aluminju, mard ematoloġiku mohbi, jew fibrozi fil-mudullun jistgħu wkoll jikkompromettu r-rispons eritropojetiku. L-ghadd tar-retikuloċiti għandu jiġi kkunsidrat bħala parti mill-evalwazzjoni. Jekk il-kawżi tipiċi ta' nuqqas ta' rispons jiġu esklużi, u l-pazjent għandu retikuloċitopenija, eżami tal-mudullun għandu jiġi kkunsidrat. Jekk il-mudullun hu konsistenti ma' aplażja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA), għandhom jsiru testijiet għal anitkorpi anti-eritropojetiki.

Aplażja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizzanti giet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura bi proteini rikombinanti eritropojetiki, inkluża darbepoetin alfa. Din giet irrappurtata l-aktar f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika (CRF) li ngħataw il-kura taht il-ġilda. Dawn l-antikorpi ntwerew li jgħamlu cross-reaction mal-proteini eritropojetiki kollha, u pazjenti b'suspett jew b' konferma li għandhom antikorpi newtralizzanti għal eritropojetin m'għandiex tinbidlilhom il-kura għal darbepoetin alfa (ara sezzjoni 4.8).

Mard attiv tal-fwied kien kriterju ta' esklużjoni fl-istudji kollha ta' Nespo, għalhekk m'hemm l-ebda tagħrif fuq pazjenti b' indeboliment tal-funzjoni tal-fwied. Minhabba li huwa maħsub li l-fwied huwa r-rotta ewlenija ta' tnehhija ta' Nespo u r-HuEPO, Nespo għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'mard tal-fwied.

Nespo għandu wkoll jintuża b'attenzjoni f'pazjenti b'anemija tat-tip sickle cell jew epilessija.

Użu ħazin ta' Nespo minn persuni b'saħħithom jista' jwassal għal żjieda eċċessiva fil-volum taċ-ċelluli ppakkjati. Dan jista' jkun assoċjat ma' kumplikazzjonijiet fis-sistema kardjovaskulari li jistgħu jpoġġu l-ħajja f'periklu.

L-ghatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex), li jista' jikkawża reazzjonijiet allergiċi.

F'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika, il-konċentrazzjoni ta' manutenzjoni ta' l-emoglobina m'għandix taqbeż l-għola livell tal-konċentrazzjoni target rakkomandata f' sezzjoni 4.2. Fi studji kliniċi, riskju għola ta' mewt, avvenimenti kardjovaskulari serji u trombożi ta' aċċess vaskulari ġew osservati meta aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) ġew mogħtija biex jintlaħaq target ta' l-emoglobina ta' aktar minn 12g/dl (7.5 mmol/l).

Studji kliniċi kkontrollati ma' wrewx benefiċċji sinifikanti attribwiti għall-għoti ta' epoetins meta l-konċentrazzjoni ta' l-emoglobin tiżdied għal aktar mill-livell neċessarju biex tikkontrolla s-sintomi ta' l-anemija u biex tevita trasfuzjoni tad-demem.

Nespo għandu jintuża b' attenzjoni f' pazjenti li għandhom epilessija. Aċċessjonijiet ġew rrapportati f'pazjenti li ngħataw Nespo.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Kura supplementari bil-hadid hija rakkomandata għal pazjenti kollha b' livelli ta' ferritin fis-serum taħt 100 µg/l jew li għandhom saturazzjoni ta' transferrin taħt 20%.

F' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u b'evidenza klinika ta' mard iskemiku tal-qalb jew ta' insuffiċjenza tal-qalb kongestiva, it-target ta' l-emoglobina jrid jiġi determinat individwalment. F' dawn il-pazjenti, għandu jkun immirat li jintlaħaq l-ogħla limitu ta' 12-il g/dl (7.5mmol/l), dejjem jekk sintomi serveri (eżempju: angina) ma jiddettawx mod ieħor.

Il-livelli ta' potassium fis-serum għandhom jiġu mmonitorjati b' mod regolari waqt kura b' Nespo. Żjieda fil-potassium għet irrappurtata f' xi pazjenti li ngħataw Nespo, għalkemm il-kawża għadha ma għetx stabbilita. Jekk ikun osservat livell ta' potassium għoli jew li qed jiżdied, għandu jiġi kkunsidrat li jitwaqqaf l-għoti ta' Nespo sakemm il-livell jiġi korrett.

Pazjenti bil-kanċer

Effett fuq it-tkabbir ta' tumur

Epoetins huma fatturi ta' tkabbir li primarjament jstimolaw il-produzzjoni ta' ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur. Bħal kull fattur ta' tkabbir, hemm tħassib li l-epoetins jistgħu jstimolaw it-tkabbir ta' tumuri. F' bosta studji kliniċi kkontrollati, epoetins wrew titjib fl-għejxien jew tnaqqis fir-riskju ta' progress ta' tumur f'pazjenti b'anemija assoċjata ma' kanċer.

Fi studji kliniċi kkontrollati, l-użu ta' Nespo u aġenti li jstimolaw l-eritropojesi (ESAs) wera:

- tnaqqis fil-hin għal progress ta' tumur f'pazjenti b'kanċer avanzat fir-ras u fl-għonq li qed jirċievu kura bir-raġġi meta mogħti biex tintlaħaq emoglobina ta' aktar minn 14 g/dl (8.7 mmol/l), l-użu ta' ESAs mhux indikat f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.
- tnaqqis fit-tul ta' hajja u żjieda fl-imwiet attribwiti ma' progressjoni tal-mard f' 4 xhur f' pazjenti b' kanċer metastastiku fis-sider, li qed jirċievu l-kimoterapija, meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12-14 g/dl (7.5 – 8.7 mmol/l)
- żjieda fir-riskju ta' mewt meta ngħatalhom biex jintlaħaq target ta' emoglobina ta' 12 g/dl (7.5mmol/l) f' pazjenti b' tumur mallinn attiv li mhux qed jirċievu la kimoterapija u l-anqas kura bir-raġġi. ESAs mhux indikata għall-użu f' din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Minhabba dak li ntqal hawn fuq, f'ċertu sitwazzjonijiet kliniċi l-aħjar kura għal anemija f'pazjent bil-kanċer hija trasfuzjoni tad-demem. Id-deċiżjoni li jingħataw eritropojetins rikombinanti għandha tkun ibbażata fuq evalwazzjoni tal-benefiċċju-riskju bil-partiċipazzjoni tal-pazjent, li għandha tikkunsidra l-kuntest kliniku speċifiku. Fatturi li għandhom jitqiesu f' din l-evalwazzjoni għandhom jinkludu t-tip ta'

tumur u l-stadju tieghu; il-gravità tal-anemija; it-tul tal-ghejxien, l-ambjent li fih il-pazjent qed jigi kkurat; u l-preferenza tal-pazjent (ara sezzjoni 5.1).

Jekk il-livell ta' l-emoglobina jaqbeż it-12 g/dl (7.5 mmol/l) f' pazjenti b'tumuri solidi jew limfoproliferattivi, l-addattament tad-doża kif deskritt f' sezzjoni 4.2 għandu jigi rispettat b'attenzjoni, sabiex jitnaqqas ir-riskju potenzjali ta' episodji tromboembolici. L-għadd tal-plejtlits u l-livell ta' l-emoglobina għandhom jiġu mmonitorjati b' intervalli regolari.

4.5 Prodotti mediċinali ohra li ma jaqblux ma' dan il-prodott u affarjiet ohra li jistghu jibdlu l-effett farmaċewtiku tal-prodott

Ir-riżultati kliniċi li ngābru s'issa ma jindikaw l-ebda interazzjoni ta' Nespo ma' sustanzi ohra. Madankollu, jista' jkun hemm potenzjal għal interazzjoni ma' mediċini li jehlu b' mod qawwi maċ-ċelluli homor tad-demem eżempju, cyclosporin, tacrolimus. Jekk darbepoetin alfa jinghata flimkien ma' xi wahda minn dawn il-mediċini, il-livell fid-demem ta' dawn is-sustanzi għandu jigi mmonitorjat u d-doża regolata hekk kif tiżdied l-emoglobina.

4.6 Tqala u treddigh

M' hemm l-ebda tagħrif kliniku disponibbli dwar l-effett ta' Nespo fuq it-tqala.

Studji fuq l-annimali ma jindikawx effetti ta' ħsara diretta f'dak li għandu x' jaqsam mat-tqala, l-iżvilupp ta' l-embriju u tal-fetu, il-ħlas jew l-iżvilupp ta' wara t-twelid.

Nespo għandu jinghata b'attenzjoni lill-nisa tqal.

Billi m'hemm l-ebda esperjenza klinika relatata ma' nisa li qed iredgħu, Nespo m'għandux jinghata lil dawn in-nisa. Meta l-kura b' Nespo hija assolutament meħtieġa, il-mara għandha tieqaf mit-treddiegh.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma ġewx osservati effetti b' Nespo fuq il-hila biex issuq jew thaddem magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Ġenerali

Kien hemm rapporti ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva serji li jinkludu reazzjonijiet anafilattici, angioedema, qtugħ ta' nifs, raxx tal-gilda u urtikarja, assoċjati ma' darbepoetin alfa.

Espenjenza fi prova klinika

Pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika

Tagħrif ipprezentat minn studji kkontrollati inkludew 1357 pazjenti, 766 li ngħataw Nespo u 591 pazjent li ngħataw r-HuEPO. Fil-grupp ta' Nespo, 83% kienu fuq dijalizi u 17% ma kienux fuq dijalizi.

Fi studji fl' liema Nespo inghata bħala injezzjoni taħt il-gilda, l-uġigh fis-sit ta' l-injezzjoni ġie attribwit għall-kura. Dan deher aktar ta' spiss milli b'r-HuEPO. L-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni kienet ġeneralment moderata u temporanja u nħasset l-aktar wara l-ewwel injezzjoni.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati mal-kura b' Nespo fi studji kliniċi kontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-qalb	Komuni (ħafna ($\geq 1/10$))	Pressjoni għolja
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $\leq 1/100$)	Avvenimenti tromboemboliċi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Pazjenti bil-kanċer

Reazzjonijiet avversi ġew determinati fuq l-informazzjoni li ngabret minn sebgha studji, randomised, double-blind, kkontrollati bi placebo ta' Nespo b' total ta' 2112-il pazjent (Nespo 1200, placebo 912). Pazjenti b' tumuri solidi (eż. tumuri fil-pulmun, fis-sider, fil-kolon, fl-ovarji) u tumuri limfojdi malinni (eż, limfoma, mijeloma multipla) ħadu sehem fl-istudji kliniċi.

L-inċidenza ta' effetti mhux mixtieqa meqjusa bħala relatati ma' kura b' Nespo fi studji kliniċi kkontrollati huma dawn:

Sistema tal-klassifika tal-organi MedDRA	Inċidenza fis-suġġett	Effetti mhux mixtieqa
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Raxx/ħmura
Disturbi vaskulari	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Avvenimenti tromboemboliċi, inkluż embolizmu pulmonari
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Komuni ħafna ($\geq 1/10$)	Edima
	Komuni ($> 1/100$ to $< 1/10$)	Uġiġħ fis-sit ta' l-injezzjoni

Esperjenza wara t-tqegħid fuq is-suq

Ir-reazzjonijiet avversi li ġejjin ġew identifikati waqt l-użu wara t-tqegħid fuq is-suq ta' Nespo:

- Aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA). F'każijiet iżolati, aplazja pura ta' ċelluli ħomor ikkawżata minn anitkorpi anti-eritropojetin newtralizanti ġiet irrappurtata b'assoċazzjoni ma' kura b' Aranaesp l-aktar f'pazjenti b'insuffiċjenza renali kronika (CRF) ikkurati minn taħt il-ġilda. F'każ li aplazja pura ta' ċelluli ħomor (PRCA) tiġi djanjostikata, il-kura, b' Nespo għandha titwaqqaf u l-pazjenti m'għandhiex tinbidlilhom il-kura għal proteina rikombinanti eritropojetika oħra (ara sezzjoni 4.4).
- Reazzjonijiet allergiċi, inklużi reazzjonijiet anafilattiċi, angioedema, raxx tal-ġilda u urtikarja.
- Aċċessjonijiet.

4.9 Doża eċċessiva

Il-marġni terapewtiku ta' Nespo huwa wiesa' ħafna. Anki b'livelli għoljin ħafna fis-serum, l-ebda sintomi ta' doża eċċessiva ma ġew osservati.

Fil-każ ta' poliċitemija, Nespo għandu jitwaqqaf temporanjament (ara sezzjoni 4.2). Jekk klinikament indikat, tista' ssir flebotomija.

5. TAGHRIF FARMAKOLOĠIKU

5.1 Taghrif farmakodinamiku

Kategorija farmakoterapewtika: Anti-anemiku Kodiċi ATC: B03XA02.

L-eritropojetina umana hija ormon glikoprotejiku endoġenu li hija r-regolatur ewlieni ta' l-eritropoježi permezz ta' l-interazzjoni speċifika mar-riċettur ta' l-eritropojetina fuq iċ-ċelluli eritrojdi proġenituri fil-mudullun. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina sseħħ primarjament u tigi r-regolata fil-kilwa b'rispons għal bidliet fl-ossigenazzjoni tat-tessuti. Il-produzzjoni ta' l-eritropojetina endoġena hija mnaqqsa f'pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika u l-kawża ewlenija ta' l-anemija tagħhom hija minhabba nuqqas f' eritropojetina. F'pazjenti bil-kanċer li qed jirċievu kimoterapija, l-kawża ta' l-anemija għandha hafna fatturi. F'dawn il-pazjenti, kemm in-nuqqas fl-eritropojetina kif ukoll ir-rispons imnaqqas taċ-ċelluli eritrojdi proġenituri jikkontribwixxu b'mod sinifikattiv għall-anemija.

Darbepoetin alfa tistimola l-eritropoježi bl-istess mekkanizmu ta' l-ormon endoġenu. Darbepoetin alfa għandha hames ktajjen ta' karboidrati N-linked, filwaqt li l-ormon endoġenu u l-eritropojetina umana rikombinanti (r-HuEPO) għandhom tlieta. Ir-residwi ta' zokkor żejda ma jingħarfux minn dawk ta' l-ormon endoġenu fuq livell molekolari. Minhabba l-kontenut akbar ta' karboidrati, darbepoetin alfa għandha half-life terminali itwal minn r-HuEPO, u għalhekk għandha attività *in vivo* akbar. Minkejja dawn il-bidliet molekolari, darbepoetin alfa għandha speċifiċità dejqa hafna għar-riċettur ta' l-eritropojetina.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 314-il pazjent b'kanċer fil-pulmun li kienu qed jirċievu kimoterapija li fiha l-platinum, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni ($p < 0.001$).

Studji kliniċi wrew li darbepoetin alfa kellha effikaċja simili meta ngħatat bħala injezzjoni waħda darba kull tliet ġimgħat, darba kull ġimgħatejn, jew darba fil-ġimgħa mingħajr l-ebda żieda fil-htigijiet tad-doża totali.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ddożar ta' Nespo darba kull tliet ġimgħat biex titnaqqas il-htieġa ta' trasfuzjonijiet ta' ċelluli homor tad-demmi f' pazjenti li kienu qed jirċievu l-kimoterapija ġew assessjati fi studju randomized, double-blind, multi-nazzjonali. Dan l-istudju sar f' 705 pazjent anemiku b' tumuri malinni mhux majelojdi li kienu qed jirċievu kimoterapija ta' bosta ċikli. Il-pazjenti ġew randomised biex jirċievu Nespo b' doża ta' 500 µg darba kull tliet ġimgħat jew 2.25 µg /kg darba fil-ġimgħa. Fiż-żewġ gruppi, id-doża giet mnaqqsa b' 40% mid-doża ta' qabel (eżempju, l-ewwel tnaqqis fid-doża, tnaqqis għal 300 µg fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat u tnaqqis għal 1.35 µg /kg fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa) jekk l-emoglobina żdiedet b' aktar minn 1 g/dl f' perijodu ta' 14-il ġurnata. Fil-grupp ta' darba kull tliet ġimgħat, 72% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Fil-grupp ta' darba fil-ġimgħa, 75% tal-pazjenti kellhom bżonn tnaqqis fid-doża. Dan l-istudju jsostni li 500 µg darba kull tliet ġimgħat huwa komparabbli għal għoti ta' darba fil-ġimgħa, fl-aspett li l-inċidenza ta' individwi li rċeview mill-anqas trasfuzjoni ta' ċelluli homor tad-demmi waħda mill-hames ġimgħa sa l-aħħar fażi tal-kura.

Fi studju prospettiv, randomised double-blind, ikkontrollat bil-placebo, li sar fuq 344 pazjent anemiku b'tumur malinn limfoproliferiku li kienu qed jirċievu kimoterapija, kien hemm tnaqqis sinifikattiv fil-htigijiet ta' trasfuzjoni u titjib fir-rispons ta' l-emoglobina ($p < 0.001$). Ġie osservat ukoll titjib fl-għeja li ġie mkejje bil-kejl *Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue (FACT-fatigue)*.

Eritropojetina huwa fattur ta' tkabbir li primarjament jistimola l-produzzjoni taċ-ċelluli homor. Ir-riċetturi ta' eritropojetina jistgħu jiġu esprimati fuq il-wiċċ ta' varjetà ta' ċelluli ta' tumur.

L-ghejxien u l-progressjoni tat-tumur ġew eżaminati f' hames studji kkontrollati kbar li involvew total ta' 2833 pazjent, liema minnhom erba' studji kieku studji double blind kkontrollati bil-placebo u l-

istudju l-iehor kien studju *open-label*. Għal tnejn mill-istudji ntagħzlu pazjenti li kien qed jiġu kkurati bil-kimoterapija. Il-konċentrazzjoni targit ta' l-emoglobina f' żewġ studji kienet > 13 g/dl; fit-tliet studji l-oħra kienet 12-14 g/dl. Fl-istudju *open-label* ma kien hemm l-ebda differenza fl-għejxien bejn pazjenti li ġew kkurati b' eritropoetina rikombinanti umana u dawk li rċewew kontroll. F'erba' studji kkontrollati bil-placebo r-ratio ta' periklu ta' l-għejxien kien bejn 1.25 u 2.47 favur dawk li rċewew il-kontroll. Dawn l-istudji wrew eċċess ta' mortalità statistikament sinifikanti mhux spejgati f' pazjenti li għandhom anemija assoċjata ma' varji tipi ta' kanċer komuni li rċewew eritropoetin rikombinanti uman meta mqabbla mal-kontrolli. Ir-riżultat ta' l-għejxien fl-istudji ma setgħax jiġi spejgati b' suddisfazzjoni bid-differenzi ta' l-inċidenza tat-trombozi u kumplikazzjonijiet relatati bejn dawk li rċewew l-eritropoetin rikombinanti uman u dawk fil-grupp ta' kontroll.

Analizi sistematika saret fuq 9000 pazjent bil-kanċer li pparteċipaw f' 57 studji kliniċi. Meta-analizi tat-tgħarif ta' l-għejxien pproduċa ratio tar-riskju ta' 1.08 favur il-kontrolli (95% CI: 0.99, 1.18; 42 studji u 8167 pazjenti).

Riskju relattiv għola ta' avveniment thromboemboliċi (RR 1.67, 95% CI: 1.35, 2.06, 35 studju u 6769 pazjent) ġew osservati f' pazjenti kkurati b' eritropoetin uman rikombinanti. Għalhekk hemm evidenza konsistenti li tissuggerixxi li jista' jkun hemm ħsara sinifikanti lil pazjenti bil-kanċer li qed jiġu kkurati bl-eritropoetin rikombinanti uman. Iċ-ċans li dawn l-affarijiet jsejnhu jistgħu japplikaw għal pazjenti bil-kanċer, li jirċievu eritropoetin rikombinanti uman, li qed jiġu kkurati bil-kimoterapija biex jilhqgħu konċentrazzjoni ta' l-emoglobina ta' anqas minn 13 g/dl, mhux ċar minhabba li ftit pazjenti b' dawn il-karatteristiċi ġew inkluzi fit-tgħarif li ġie analizzat.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Minhabba kontenut oghla ta' karboidrati f' darbepoetin alfa, il-livell ta' darbepoetin alfa fiċ-ċirkolazzjoni jibqa' l fuq mill-konċentrazzjoni stimulatorja minima għall-eritropoezi għal żmien itwal mid-doża molar ekwivalenti ta' r-HuEPO. B'hekk darbepoetin alfa tkun tista' tingħata inqas ta' spiss sabiex jintlaħaq l-istess rispons bijoloġiku.

Pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika

Il-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa ġiet studjata klinikament f' pazjenti b' insuffiċjenza renali kronika wara l-ghoti ġol-vina u taht il-ġilda. Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija 21 siegħa (SD 7.5) meta mogħti ġol-vina. Il-clearance ta' darbepoetin alfa hija ta' 1.9 ml/siegħa/kg (SD 0.56) u l-volum ta' distribuzzjoni (Vss) huwa bejn wieħed u iehor l-istess bħall-volum tal-plażma (50 ml/kg). Il-biodisponibilità fil-ġisem hija ta' 37% bl-ghoti taht il-ġilda. Wara l-ghoti ta' darbepoetin alfa darba fix-xahar, b' dozi taht il-ġilda li jvarjaw bejn 0.6 u 2.1 µg/kg, il-half-life terminali kienet ta' 73 siegħa (SD 24). Il-half-life terminali ta' darbepoetin alfa hija itwal meta mogħti taht il-ġilda milli meta mogħti ġol-vina minhabba l-kinetika ta' l-assorbiment taht il-ġilda. Fl-istudji kliniċi, akkumulazzjoni minima ġiet osservata fiż-żewġ modi ta' teħid. Fi studji qabel l-użu kliniku, intwera li l-clearance renali hija minima (sa 2% il-clearance totali), u ma teffettwax il-half life fis-serum.

Tagħrif miġbur minn 809 pazjenti li ngħataw Nespo fi studji kliniċi Ewropej ġie analizzat sabiex tinstab id-doża meħtieġa biex l-emoglobina tinżamm f' livell stabbli; l-ebda differenza ma ġiet osservata bejn id-doża medja ta' darba fil-ġimgħa mogħtija b' injezzjoni taht il-ġilda u bejn dik mogħtija b' injezzjoni ġol-vina.

Valutazzjoni ta' farmokinetika ta' darbepoetin alfa f' pazjenti tfal (3 sa 16-il sena) li għandhom CRF li kienu qed jirċievu jew li ma kienux qed jirċievu dijaliżi ddetermina profili farmakokinetiċi għal sampling ta' perijodi sa ġimgħa (168 siegħa) wara doża wahda taht il-ġilda jew ġol-vina. Meta mqabbla ma' tagħrif farmakokinetiku f'adulti li għandhom CRF fl'liema l-istess dewmien ta' sampling intuża, it-tqabbil wera li l-farmakokinetika ta' darbepoetin alfa hija simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF. Wara għoti ġol-vina, ġiet osservata differenza ta' 25% fl-erja taht il-kurva minn hin 0 sa l-infinità (AUC[0-∞]) bejn pazjenti tfal u pazjenti adulti; madankollu, din id-differenza kienet anqas minn darbtejn il-medda f' AUC[0-∞] osservata f' pazjenti tfal. AUC[0-∞] kienet simili f'

pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF wara għoti taht il-ġilda .Il-Half-life kienet ukoll simili f' pazjenti adulti u f' pazjenti tfal li għandhom CRF kemm wara għoti ġol-vina kif ukoll wara għoti taht il-ġilda.

Pazjenti bil-kanċer li jirċievu l-kimoterapija

Wara l-għoti taht il-ġilda ta' 2.25 µg/kg lil pazjenti adulti bil-kanċer, l-oġġla konċentrazzjoni medja ta' 10.6 ng/ml (SD 5.9) ta' darbepoetin alfa ntlahqet f' hin medju ta' 91 siegħa (SD 19.7). Dawn il-parametri kienu konsistenti ma' farmakokinetiċi tad-doża linjari fuq medda wiesha ta' doži (0.5 sa 8 µg/kg kull ġimgħa u 3 sa 9 µg/kg kull ġimgħtejn). Il-parametri farmakokinetiċi ma tiddlax b'dożaġġ multiplu fuq perijodu ta' 12-il ġimgħa (dożaġġ kull ġimgħa jew kull ġimgħtejn). Kien hemm żjieda moderata mistennija (< darbtejn) fil-konċentrazzjoni fis-serum hekk kif qagħda stabbli kienet avvicinata, iżda l-ebda akkumulazzjoni mhux mistennija ma sehhet meta ngħataw aktar doži. Sar studju farmakokinetiku f' pazjenti b' anemija kkawżata mill-kimoterapija, dawn ngħataw 6.75 µg/kg darbepoetin alfa taht il-ġilda darba kull tliet ġimgħat flimkien mal-kimoterapija, b' hekk saret karatterizzazzjoni kompleta tal-half-life terminali. F' dan l-istudju, il-half-life terminali (SD) kienet 74 (SD 27) siegħa .

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà tal-medicina

Fl-istudji kollha li saru fuq klieb u firien, Nespo wassal għal żjiedet sostanzjali fl-emoglobina, l-ematokriti, l-għadd ta' ċelluli homor u r-retikuloċiti, li jikkorrispondu għall-effetti farmakologiċi mistennija. Effetti avversi b'doži għoljin hafna kienu kollha meqjusa bħala relatati għall-effett farmakologiku eżagerat (tnaqqis ta' perfużjoni fit-tessuti minhabba żjieda fil-viskożità tad-demem). Dawn kienu jinkludu majelofibrozi u ipertrofija tal-marrara kif ukoll twessigh tal-kumpless ECG-QRS fil-klieb, imma ma kienux osservati la tibdil fir-rata ta' thabbit tal-qalb u lanqas effett fuq l-intervall QT.

Nespo ma wera l-ebda potenzjal ġenotossiku u ma kellu l-ebda effett fuq il-proliferazzjoni ta' ċelluli mhux ematologiċi *in vitro* jew *in vivo*. Fl-istudji dwar it-tossiċità kronika, l-ebda rispons tumuroġeniku jew mitogeniku mhux mistenni ma gie osservat fl-ebda tip ta' tessut. Il-potenzjal karċenogeniku ta' darbepoetin alfa ma gie evalwat fi studji fit-tul fuq l-annimali.

Fi studji li saru fuq fniek u firien, l-ebda evidenza ta' rilevanza klinika ma wriet hsara f'dak li għandu x' jaqsam ma' tqala, żvilupp ta' l-embriju jew tal-fetu, il-hlas jew l-iżvilupp wara t-twelid. It-trasferiment mill-plaċenta kien minimu. L-ebda bidla fil-fertilità ma giet osservata.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' sustanzi mhux attivi

Sodium phosphate monobasic
Sodium phosphate dibasic
Sodium chloride
Polysorbate 80
Ilma għall-injezzjoni

6.2 Inkompatibilitajiet

Minhabba li ma sarux studji li juru liema huma l-prodotti li ma jaqblux ma' Nespo, dan il-prodott mediċinali m'għandux jiġihallat jew jingħata bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħrajn.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Sentejn

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi frigġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$).

Tagħmlux fil-frیža.

Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-iskop ta' l-użu ambulatorju, Nespo jista' jitneħħa mill-frigġ darba għal perijodu wieħed ta' massimu ta' sebghat ijiem f' temperatura ambjentali (sa 25°C). La darba pinna mimlija għal-lest tkun tneħħiet mill-frigġ u tkun laħqet temperatura ambjentali (sa 25°C) din għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Pakkett li fih pinna waħda mimlija għal-lest jew erbgha pinen mimlija għal-lest ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' Nespo ta' $500\text{ }\mu\text{g f' }1\text{ ml}$ ($500\text{ }\mu\text{g/ml}$).

Is-siringi ġewwa il-pinen huma magħmula minn ħġieġ Tip I b' labar ta' l-azzar li ma jissaddatx kejl 27.

L-ġhatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih lastiku naturali niexef (mnissel mill-latex). Ara sezzjoni 4.4.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittieħdu meta jintrema

Il-kartuna fiha fuljett ta' tagħrif b' istruzzjonijiet kollha għall-użu u l-immaniġġar.

Il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo (SureClick) tagħti d-doza kompleta li msemmija fuq il-pakkett.

Nespo hija soluzzjoni sterili iżda mhux ppreservata. Tagħtix aktar minn doza waħda b' pinna waħda. Kull pinna tista' tintuża darba biss. Il-prodott mediċinali li jifdal ġewwa l-pinna mimlija għal-lest għandu jintrema.

Qabel l-ġhoti s-soluzzjoni ta' Nespo għandha tiġi ispezzjonata għal frak vizibbli. Għandhom jsiru biss injezzjonijiet b' soluzzjoni mingħajr kulur, ċara jew kemm kemm tidli b' hafna lwien. Thawwadx. Halli l-pinna mimlija għal-lest tilhaq temperatura ambjentali qabel ma tinjetta.

Biddel is-sit ta' l- injezzjoni u injetta bil-mod sabiex tevita l-iskumdità fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompe Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italja

8. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/056 – Pakkett ta' 1

EU/1/01/184/068 – Pakkett ta' 4

9. DATA TA' L-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TA' L-AWTORIZZAZZJONI

Data ta' l-ewwel awtorizzazzjoni: 8 Ġunju 2001

Data ta' l-aħħar tiġdid: 19 Mejju 2006

10. DATA TA' META ĠIET RIVEDUTA L-KITBA

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA)
U DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-
MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-
TQEGHID FIS-SUQ**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI TAL-MANIFATTURA RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
L-Olanda

B. KUNDIZZJONIJIET TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FUQ IL-FORNIMENT U L-UŻU IMPOSTI FUQ ID-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Prodott mediċinali jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I : Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

- **KUNDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TA' L-UŻU MINGHAJR PERIKLU U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Ma jghoddx f'dan il-każ.

- **KUNDIZZJONIJIET OĦRA**

Pjan ta' Farmakovigilanza

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni (MAH) għat-Tqeghid fuq is-Suq għandu jassigura li s-sistema ta' Farmakovigilanza, kif dettaljat fil-verzjoni 3.0 ipprezentata f'Modulu 1.8.1. ta' l-Applikazzjoni għal l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq, qegħda f'postha u qed taħdem qabel u waqt li l-prodott qiegħed fuq is-suq.

Pjan ta' Mmanigġjar ta' Riskju

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni (MAH) għat-Tqeghid fuq is-Suq jikkommetti ruħu li jwettaq l-istudji u l-attivitàjiet miżjuda ta' farmakovigilanza kif dettaljat fil-Pjan ta' Farmakovigilanza, kif miftiehem fil-verzjoni 1 (20 ta' April 2007) tal-Pjan ta' Mmanigġjar ta' Riskju (RMP) ipprezentata f'Modulu 1.8.2. ta' l-Applikazzjoni għal l-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kull tiġdid sussegwenti ta' l-RMP kif miftiehem mis-CHMP.

Skond il-Linji Gwida tas-CHMP dwar is-Sistemi ta' Mmanigġjar ta' Riskju għall-prodotti mediċinali għal użu fil-bniedem, l-RMP mgedda għandha tingħata fl-istess hin tar-Rapport Perjodiku ta' Tiġdid dwar is-Sigurtà (PSUR) li jmiss.

Barra minn hekk, RMP aġġornat għandu jinghata:

- Meta jiġi rċevut tagħrif ġdid li jista' jaffettwa l-Ispeċifikazzjonijiet ta' Sigurtà kurrenti, l-Pjan ta' Farmakovigilanza jew l-attivitajiet li jnaqqsu r-riskju
- F'60 ġurnata minn meta jintlahaq punt importanti (farmakovigilanza jew tnaqqis ta' riskju)
- Meta mitlub mill-EMA

PSUR

PSUR speċifiku għat-tfal li jirrapporta sottomissjonijiet lill-awtoritajiet regolatorja ser isir kull 6 xhur għal l-ewwel sentejn wara l-approvazzjoni ta' l-indikazzjoni pedjatrika mwessa' għal NESPO f'sitwazzjoni ta' CKD.

ANNES III

TIKKETTA U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTA

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 10 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 10 mikrogrammi ta' darbepoetin alfa (25
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/001 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/002 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 10 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.4 ml

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 10 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 10 mikrogrammi darbepoetin alfa (25 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/033

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 10 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.375 ml fiha 15-il mikrogramma ta' darbepoetin alfa (40
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigg. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/003 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/004 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 15 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.375 ml

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.375 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.375 ml fiha 15-il mikrogramma darbepoetin alfa (40
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhix mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/034

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 15 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.375 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 20 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 20 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (40
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/005 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/006 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 20 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.5 ml

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 20 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 20 mikrogramma darbepoetin alfa (40 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/035

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 20 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 30 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 30 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (100
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/007 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/008 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 30 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.3 ml

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 30 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 30 mikrogramma darbepoetin alfa (100 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/036

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 30 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 40 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (100
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/009 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/010 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 40 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.4 ml

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 40 mikrogramma darbepoetin alfa (100 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/037

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 40 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 50 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 50 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (100
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/011 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/012 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 50 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.5 ml

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 50 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 50 mikrogramma darbepoetin alfa (100 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/038

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 50 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 60 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (200
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/013 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/014 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 60 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.3 ml

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 60 mikrogramma darbepoetin alfa (200 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhix mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/039

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 60 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 80 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 80 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (200
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/015 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/016 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 80 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.4 ml

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 80 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 80 mikrogramma darbepoetin alfa (200 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/040

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 80 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 100 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 100 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (200
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/017 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/018 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 100 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.5 ml

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 100 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 100 mikrogramma darbepoetin alfa (200
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/041

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 100 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 130 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.65 ml fiha 130 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (200
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/069 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/070 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 130 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.65 ml

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.65 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 130 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.65 ml fiha 130 mikrogramma darbepoetin alfa (200
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/071

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 130 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.65 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 150 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 150 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (500
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/019 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/020 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 150 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.3 ml

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 150 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 150 mikrogramma darbepoetin alfa (500
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/042

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 150 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 300 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.6 ml fiha 300 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (500
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/021 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/022 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 300 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
0.6 ml

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.6 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 300 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 0.6 ml fiha 300 mikrogramma darbepoetin alfa (500
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/043

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 300 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.6 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo, 500 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 ml fiha 500 mikrogramma ta' darbepoetin alfa (500 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
4 siringi mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/031 Pakkett folja ta' 1
EU/1/01/184/032 Pakkett folja ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-FOLJI JEW FUQ L-ISTRIXXI
FOLJA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDICINALI

Nespo 500 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa

2. ISEM TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Dompé

3. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. OHRAJN

IV/SC
1 ml

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 500 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull siringa mimlija għal-lest ta' 1 ml fiha 500 mikrogramma darbepoetin alfa (500
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Siringa wahda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhix mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/044

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' SIRINGA MIMLIJA GHAL-LEST MHUX ĠO FOLJA**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 500 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett ta' 1 ml fih 15-il mikrogramma darbepoetin alfa.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed għall-użu ta' darba
4 kunjetti għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/023 Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/024 Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 15 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 25 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go kunjett
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett ta' 1 ml fih 25 mikrogramma darbepoetin alfa.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed għall-użu ta' darba
4 kunjetti għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/025 Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/026 Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 25 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go kunjett
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett ta' 1 ml fih 40 mikrogramma darbepoetin alfa.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed għall-użu ta' darba
4 kunjetti għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیża.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/027 Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/028 Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 40 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go kunjett
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull kunjett ta' 1 ml fih 60 mikrogramma darbepoetin alfa.

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Kunjett wiehed għall-użu ta' darba
4 kunjetti għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal gol-vini jew għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS.:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ. Tagħmlux fil-frیža.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/029 Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/030 Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 60 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
IV/SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 10 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 10 mikrogrammi darbepoetin alfa (25 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/045 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/057 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 10 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.375 ml fiha 15-il mikrogramma darbepoetin alfa (40
mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/046 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/058 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 15 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.375 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 20 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 20 mikrogramma darbepoetin alfa (40 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/047 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/059 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 20 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 30 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 30 mikrogramma darbepoetin alfa (100 mikrogramma/ml)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/048 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/060 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 30 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 40 mikrogramma darbepoetin alfa (100 mikrogramma/ml)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/049 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/061 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 40 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 50 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 50 mikrogramma darbepoetin alfa (100 mikrogramma/ml)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/050 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/062 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 50 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 60 mikrogramma darbepoetin alfa (200 mikrogramma/ml)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/051 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/063 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 60 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 80 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.4 ml fiha 80 mikrogramma darbepoetin alfa (200 mikrogramma/ml)

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride,
polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/052 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/064 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 80 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.4 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 100 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.5 ml fiha 100 mikrogramma darbepoetin alfa (200 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/053 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/065 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 100 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.5 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 130 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.65 ml fiha 130 mikrogramma darbepoetin alfa (200 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/072 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/073 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 130 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.65 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 150 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.3 ml fiha 150 mikrogramma darbepoetin alfa (500 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Tagħmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/054 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/066 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 150 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.3 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 300 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 0.6 ml fiha 300 mikrogramma darbepoetin alfa (500 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LIL-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS:

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/055 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/067 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 300 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

0.6 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA
KARTUNA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Nespo 500 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni go pinna mimlija għal-lest
Darbepoetin alfa

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA

Kull pinna mimlija għal-lest ta' 1 ml fiha 500 mikrogramma darbepoetin alfa (500 mikrogramma/ml).

3. LISTA TA' SUSTANZI MHUX ATTIVI

Sustanzi mhux attivi: sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

SureClick x1
Pinna waħda mimlija għal-lest għall-użu ta' darba
Din il-kaxxa li fiha pinna waħda mimlija għal-lest, hija parti minn pakkett ta' 4.
SureClick x4
4 Pinen mimlija għal-lest għall-użu ta' darba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal taht il-ġilda.
Aqra l-fuljett ta' taghrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JINTLAHAQX U MA JIDHIRX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' META JISKADI

JIS...

9. KUNDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi frigġ. Taghmlux fil-friza.

**10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX
UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM
BŻONN**

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TA' L-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/01/184/056 – Pakkett ta' 1
EU/1/01/184/068 – Pakkett ta' 4

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali jinghata bir-riċetta tat-tabib.

15. STRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TA' PINNA MIMLIJA GHAL-LEST**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Nespo 500 µg injezzjoni
Darbepoetin alfa
SC

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

3. DATA META JISKADI

JIS.:

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKOND IL-PIŻ, VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

1 ml

6. OHRAJN

Dompé Biotec S.p.A.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Nespo 10 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 20 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 30 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 50 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 80 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 100 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 130 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 150 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 300 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
Nespo 500 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo siringa mimlija għal-lest
darbepoetin alfa

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

Żomm dan il-fuljett. Jista' jkolluk bżonn terġa' taqrah.

Jekk ikolluk aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tghaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Nespo u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Nespo
3. Kif għandek tuża Nespo
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Nespo
6. Aktar tagħrif
7. Tagħrif dwar kif tinjetta lilek innifsek b'Nespo

1. X'INHU NESPO U GħALXIEX JINTUŻA

It-tabib tiegħek tak Nespo (medicina anti-anemika) biex tikkuralek l-anemija. L-anemija hija meta d-demm tiegħek ma jkollux biżżejjed ċelluli ħomor u s-sintomi jistgħu jkunu għeja, dgħufija u qtugħ ta' nifs.

Nespo jahdem eżattament fl-istess mod bħall-ormon naturali eritropojetina. L-eritropojetina hija magħmula fil-kliwi tiegħek u ġġiegħel lill-mudullun tiegħek jipproduci aktar ċelluli ħomor tad-demm. Is-sustanza attiva ta' Nespo hija darbepoetin alfa li hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fiċ-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika

Nespo jintuża biex jikkura l-anemija sintomatika li hija assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (insuffiċjenza tal-kliwi) f'adulti u fi tfal. Meta jkun hemm insuffiċjenza tal-kliwi, il-kilwa ma tipproduci biżżejjed mill-ormon naturali eritropojetina li ta' spiss tikkawża anemija.

Minhabba li ġismek jiehu ż-żmien sakemm jipproduċi aktar ċelluli homor, jridu jgħaddu xi erba' ġimgħat qabel tinduna b'xi effett. Ir-rutina normali ta' dijalisi tiegħek mhix se teffettwa l-kapaċità ta' Nespo biex tikkuralek l-anemija.

Jekk qed tirċievi l-kimoterapija

Nespo tintuża biex tikkura l-anemija sintomatika f'pazjenti adulti bil-kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi u li qed jirċievu l-kimoterapija.

Wiehed mill-effetti sekondarji ewlenin tal-kimoterapija huwa li twaqqaf il-mudullun milli jipproduċi bizżejjed ċelluli tad-demmm. Għall-ewwel, iċ-ċelluli bojod tad-demmm biss jidhru li jkunu qed jiġu effettwati. Dan minhabba li iċ-ċelluli homor tad-demmm għandhom haġġa hafna itwal fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm. Lejn tmien il-kors tal-kimoterapija tiegħek, speċjalment jekk haġġt ammont kbir ta' kimoterapija, l-għadd ta' ċelluli homor tad-demmm tiegħek jista' jonqos u jagħmlek anemiku.

2. QABEL MA TUŻA NESPO

TUŻAX Nespo:

- jekk ġejt djanjostikat bi pressjoni għolja li mhix ikkontrollata tajjeb b' medicini oħra li kitiblek it-tabib tiegħek; jew
- jekk għandek sensitività eċċessiva (allergija) għal Nespo (darbepoetin alfa), għal r-HuEPO jew għal xi wahda mis-sustanzi l-oħra ta' Nespo.

Oqgħod attent hafna b'Nespo

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk **qed tbat** jew jekk **qatt batejt** minn:

- pressjoni għolja li mhix qed tigi kkurata b' medicini oħra mogħtija mit-tabib tiegħek;
- anemija tat-tip sickle cell;
- attacchi ta' epilessija (puplesiji)
- konvulzjonijiet (aċċessjonijiet jew puplesiji);
- mard tal-fwied;
- nuqqas sinifikattiv ta' rispons għal medicini wżati biex jikkuraw l-anemija; jew
- allergija għall-latex (l-ghatu tal-labra tal-siringa mimlija għal-lest fih sustanza mnissla mill-latex).

Twissijiet speċjali

- Jekk għandek sintomi fosthom għeja mhux tas-soltu u nuqqas ta' enerġija dan jista' jfisser li għandek aplazja pura ta' ċelluli homor (PRCA) li giet irrappurtata f' pazjenti. Aplazja pura ta' ċelluli homor (PRCA) tfisser li l-ġisem waqqaf jew naqqas il-produzzjoni taċ-ċelluli homor tad-demmm li tikkawża anemija severa. Jekk tesperjenza dawn is-sintomi għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek li jiddetermina l-aħjar mod biex jikkuralek l-anemija .
- It-tabib tiegħek għandu jipprova jżommlok l-emoglobina tiegħek bejn 10 u 12 g/dl.

- Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika hemm riskju għola ta' problem serji f'qalbek jew fil-vini u fl-arterji tiegħek (avvenimenti kardjovaskulari) jekk l-emoglobina tiegħek tinżamm wisq għolja.
- Jekk għandek kanċer kun af li Nespo jista' jaħdem bħala fattur ta' tkabbir taċ-ċelluli tad-demm u li f'ċertu ċirkustanzi jista' jkollu impatt negattiv fuq il-kanċer tiegħek. Skond l-istat individwali tiegħek jista' jkun aħjar li tirċievi tranfuzjoni tad-demm. Jekk joghġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- L-użu hażin minn persuni b'saħħithom jista' jikkawża problemi fil-qalb jew fil-vini u arterji li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja.

Meta tuża mediċini ohra

Cyclosporin u tacrolimus jistgħu jiġu effettwati mill-kwantità ta' ċelluli homor fid-demm tiegħek. Huwa importanti li tghid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi wahda minn dawn il-mediċini.

Jekk joghġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu jew haadt dan l-aħhar xi mediċini ohra, anki daww mingħajr riċetta.

Meta tuża Nespo ma' l-ikel u max-xorb

L-ikel u x-xorb ma jfettwawx lil Nespo.

Tqala u Tredidh

Nespo ma giex ittestjat f'nisa tqal. Huwa importanti li tavża lit-tabib tiegħek jekk:

- inti tqila;
- taħseb li inti tqila; jew
- qed taħseb biex issir tqila.

Mhuwiex magħruf jekk darbepoetin alfa johroġx mal-halib tal-bniedem. Għandek tieqaf tredda' jekk qed tuża Nespo.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nespo m'għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew li thaddem magni.

3. KIF Għandek Tuża Nespo

Wara t-testijiet tad-demm, it-tabib tiegħek iddeċieda li int għandek bzonn Nespo minhabba li l-emoglobina tiegħek hija 10g/dl jew anqas. It-tabib tiegħek jgħidlek kemm u kemm ta' spiss għandek tiehu Nespo sabiex jinżamm il-livell ta' l-emoglobina bejn 10 u 12 g/dl. Dan jista' jvarja skond jekk intix adult jew tifel.

Tinjetta lilek innifsek b'Nespo

It-tabib tiegħek jista' jiddeċiedi li jkun aktar konvenjenti għalik jekk inti jew l-carer tiegħek t/jinjetta Nespo. It-tabib, l-infermiera jew l-ispizjar tiegħek juruk kif tinjetta lilek nnifsek b'siringa mimlija għal-lest. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma gejt x m'għallem kif. **Qatt m' għandek tinjetta lilek nnifsek b'Nespo go vina.**

Jekk ghandek insufficjenza renali kronika

Nespo jinghata bhala injezzjoni wahda, darba fil-gimgha, darba kull gimghatejn, jew darba fix-xahar jew taht il-gilda jew gol-vina.

Sabiex tikkoregi l-anemija tieghek, l-ewwel doza ta' Nespo tieghek ghal kull kilogramma tal-piz ta' gismek tkun ta':

- 0.75 mikrogrammi (darba kull gimghatejn) jew
- 0.45 mikrogrammi (darba fil-gimgha).

It-tabib tieghek jehodlok kampjuni tad-demmm regolarment sabiex jara kif l-anemija tieghek qed tirrispondi ghall-kura u jista' jaggusta d-doza tieghek darba kull erba' gimghat skond il-bzonn.

Meta l-anemija tieghek tigi korreta, it-tabib tieghek jkompli jiçcekkjalek regolarment id-demmm u d-doza tieghek ghandha mnejn terga' tigi aggustata biex jinzamm kontroll fit-tul ta' l-anemija tieghek. It-tabib tieghek jghidlek jekk id-doza tieghek tinbidillek

Il-pessjoni tad-demmm tieghek ukoll tigi ezaminata regolarment, speċjament fil-bidu tal-kura.

F'ċertu kazijiet, it-tabib tieghek jista' jirrakkomandalek li tiehu l-hadid bhala supplement.

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jbidel il-mod ta' kif tinghatalek l-injezzjoni (jew taht il-gilda jew gol-vina). Jekk dan jinbidel inti tibda tinghata l-injezzjoni bil-mod il-gdid bl-istess doza ta' qabel u t-tabib tieghek jehodlok kampjuni tad-demmm sabiex jassigura li l-anemija ghadha qed tigi kkontrollata tajjeb.

Jekk it-tabib tieghek iddeċieda li jbidillek il-kura tieghek minn r-HuEPO (eritropojetina maghmula minn teknoloġija ġenetika) ghal Nespo, it-tabib tieghek jiddeċiedi jekk ghandekx tinghata injezzjoni ta' Nespo darba fil-gimgha jew darba kull gimghatejn. Il-mod ta' kif tinghata l-injezzjoni hija l-istess mod bhal ta' r-HuEPO iżda t-tabib tieghek jghidlek kemm ghandek tiehu, u meta, u jista' jaggustalek id-doza tieghek jekk jkun hemm bzonn.

Jekk qed tircievi l-kimoterapija

Nespo jinghata bhala injezzjoni wahda, darba fil-gimgha jew darba kull tliet gimghat, taht il-gilda.

Sabiex tigi korretta l-anemija tieghek, id-doza tal-bidu tieghek tkun ta'

- 500 mikrogramma darba kull tliet gimghat (6.75 mikrogrammi ta' Nespo ghal kull kilogramma tal-piz ta' gismek) jew
- 2.25 mikrogrammi (darba fil-gimgha) ta' Nespo ghal kull kilogramma tal-piz ta' gismek.

It-tabib tieghek jehodlok kampjuni regolari tad-demmm sabiex jkejjel kif l-anemija tieghek qed tirrispondi u jista' jbidillek id-doza skond il-bzonn. Il-kura tieghek tkompli sa bejn wiehed u iehor erba' gimghat wara tmiem il-kimoterapija. It-tabib jghidlek ezatt meta trid tieqaf tiehu Nespo.

F'ċertu kazijiet, it-tabib tieghek jista' jirrakkomandalek li tiehu l-hadid bhala supplement.

Jekk tuza Nespo aktar milli suppost

M'ghandux jkollok problemi serji jekk tiehu Nespo aktar milli suppost. Madankollu, trid tikkuntattja lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tieghek jekk jiġri dan. Jekk b'xi mod thossok ma tiflahx, ghandek tikkuntattja lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tieghek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Nespo

Jekk insejt tiehu doza ta' Nespo, ikkuntattja lit-tabib tieghek biex jiddiskuti mieghek meta jmissek tinjetta d-doza li jmiss.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina ohra, Nespo jista' jkollu effetti sekondarji, ghalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

L-effetti sekondarji li gejjin sehhew f' xi pazjenti li kienu qed jiehd u Nespo:

Komuni hafna (sehhew f' aktar minn 10 persuni f' kull 100 persuna)

- Pressjoni tad-demmi gholja
- Żamma tal-fluwidi (edima)

Komuni (sehhew f' aktar minn persuna wahda f' kull 100 persuna)

- Biċċiet ta' demmi magħqud (trombozi)
- Uġiħ madwar is-sit ta' l-injezzjoni
- Raxx u/jew ħmura tal-ġilda.

Rari (sehhew f' aktar minn persuna wahda f' kull 10,000 persuna)

Reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jinkludu:

- Reazzjonijiet allergiċi f'daqqa li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (anafilassi)
- Nefha fil-wiċċ, fix-xoftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-grizem li tista' tikkawżaw diffikultà biex tibla jew tiehu nifs (angioedema)
- Qtuġh ta' nifs (dispneja)
- Raxx tal-ġilda
- Horriqija (urtikarja)

Rari hafna (sehhew f' anqas minn persuna wahda f' kull 10,000 persuna)

- Aplazja pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA) – (anemija, gheja mhux tas-soltu, nuqqas ta' enerġija)

Konvulzjonijiet (aċċessjonijiet jew puplesiji) ġew rrapportati f' pazjenti kkurati b'Nespo.

Jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi jew jekk thoss xi effetti sekondarji ohra li mhux imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦZEN NESPO

Żommu fejn ma jintlahaqx u ma jidhirx mit-tfal. Żommu fil-pakkett originali biex tilqa' mid-dawl.

Ahzen fi frigg (2°C – 8°C). Tagħmlux fil-friza. Tużax Nespo jekk taħseb li ġie ffrizzat.

Meta s-siringa tkun tnehhiet mill-frigg u thalliet f' temperatura ambjentali għal bejn wiehed u iehor 30 minuta qabel l-injezzjoni għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

Tużax Nespo wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u il-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranaġġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Nespo

Nespo jiġi ġo siringa mimlija għal-lest li fiha 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 jew 500 mikrogramma tas-sustanza attiva darbepoetin alfa.

Nespo fih ukoll sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

Id-dehra ta' Nespo u l-kontenuti tal-pakkett:

Nespo huwa likwidu ċar, minghajr kulur jew likwidu b' dehra kemm kemm ta' perla. Jekk jkun meċċar jew jekk jkun fih xi frak, m' għandekx tużah.

Nespo jinstab f' pakketti ta' siringa mimlija għal-lest waħda jew 4 siringi mimlija għal-lest (jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali). Is-siringi jinstabu jew ippakkjati ġo folja (pakkett ta' 1 u ta' 4) jew minghajr folja (pakkett ta' 1).

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

Il-Manifattur

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
L-Olanda

Aktar tagħrif

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>

7. TAGHRIF DWAR KIF TINJETTA LILEK INNIFSEK B'NESPO

Din il-parti tal-fuljett tinkludi tagħrif dwar kif tagħti injezzjoni b' Nespo lilek innifsek. Importanti li ma tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jekk ma tkunx irċevejt taħriġ speċjali mit-tabib, mill-infermiera jew mill-ispizjar tiegħek. Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif tinjetta, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek għall-ghajnuna.

Kif inti jew il-persuna li se tinjettak, tuża is-siringa mimlija għal-lest b' Nespo ?

It-tabib tiegħek ordnalek injezzjoni b' siringa mimlija għal-lest b' Nespo għall-injezzjoni fit-tessut eżatt taħt il-ġilda. It-tabib, l-infermiera jew l-ispizjar tiegħek jgħidulek kemm Nespo jkollok b'żonn tinjetta u l-frekwenza ta' l-injezzjonijiet.

Apparat:

Biex taghti injezzjoni taht il-ġilda lilek innifsek tehtieg:

- siringa mimlija għal-lest b'Nespo ġdida; u
- msielah ta' l-alkohol jew simili;

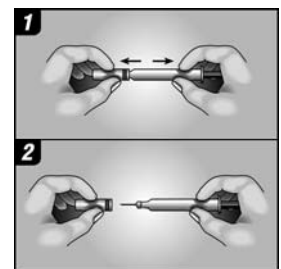
X'għandi nagħmel qabel ma ninjetta lili nnifsi taht il-ġilda b'Nespo?

1. Ohroġ s-siringa mimlija għal-lest b'Nespo mill-frigġ. Halliha toqghod f' temperatura ambjentali għal bejn wiehed u iehor 30 minuta. Dan jagħmel l-injezzjoni aktar komda. Issaħħanx Nespo bl'ebda mod iehor (eżempju: issaħħanx fil-forn li jsaħħan l-ikel aktar malajr bil-majkrowejv jew f'ilma jahraq). Ukoll, thallix is-siringa esposta għax-xemx diretta.
2. Thawwadx is-siringa mimlija għal-lest.
3. **Tnehhix** l-ghatu tas-siringa qabel ma tkun lest biex tinjetta.
4. Iċċekkja li d-doza tas-siringa mimlija għal-lest hija dik li ordnalek it-tabib tiegħek.
5. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tas-siringa mimlija għal-lest (JIS:). Tuzahiex jekk id-data qabżet l-aħħar ġurnata tax-xahar muri.
6. Iċċekkja d-dehra ta' Nespo. Din għandha tkun likwidu ċar, minghajr kulur, jew b' dehra kemm kemm ta' perla. Jekk jkun mċajpar jew jekk jkun fih xi frak, m' għandekx tużah.
7. **Aħsel idejk sew.**
8. Sib post komdu, mdawwal sew, naddaf il-wieċ, u poġġi dak kollu li għandek bżonn fejn tista' tilhaqhom.

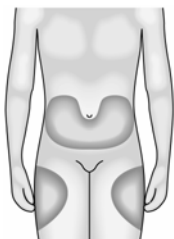
Kif nipprepara l-injezzjoni ta' Nespo ?

Qabel ma tinjetta lil Nespo trid tagħmel dan li ġej:

1. Biex tevita li tghawweġ il-labra, aqla' bil-mod l-ghatu minn mal-labra minghajr ma ddawwar jew tghawweġ kif muri fi stampi 1 u 2.
2. Tmissx il-labra u timbuttax il-planger.
3. Jista' jkun li tinnota buzzieqa ta' l-arja żghira ġewwa s-siringa mimlija għal-lest. M'hemmx bżonn tneħhi l-buzzieqa ta' l-arja qabel ma tinjetta. Tinjetta l-likwidu bil-buzzieqa ta' l-arja mhux ta' hsara.
4. Issa tista' tuża s-siringa mimlija għal-lest.



Fejn għandi nagħti l-injezzjoni lili nnifsi?



L-aħjar postijiet fejn tinjetta lilek innifsek huma in-naħa ta' fuq ta' kuxxtejk u l-addome. Jekk xi hadd iehor qed jinjettak, jista' wkoll juża n-naħa ta' wara ta' driegħek.

Tista' tbiddel is-sit ta' l-injezzjoni jekk tinnota ħmura jew tbengil fis-sit ta' l-injezzjoni.

Kif naghti l-injezzjoni tieghi?

1. Iddisinfetta l-ġilda billi tuża mselha ta' l-akohol u oqros (minghajr ma taghfas) il-ġilda bejn sebghek il-kbir u sebghek il-werrej.
2. Dahhal il-labra għal kollox fil-ġilda kif wrewk l-infermiera jew it-tabib tieghek.
3. Iġbed il-planger tas-siringa kemm kemm sabiex tara li ma ttaqbitx xi vina jew arterja. Jekk tara d-demem fis-siringa, iġbed l-labra 'l barra u erga' dahhalha f' post iehor.
4. Imbotta l-planger bil-mod u bl-istess ritmu, filwaqt li dejjem iżzomm il-ġilda maqrusa, sa kemm is-siringa tkun vojta.
5. Nehhi l-labra u itlaq il-ġilda.
6. Jekk tinnota qatra demm tista' timsahha b' biċċa tajjar jew tixxu. Tgħorokx is-sit ta' l-injezzjoni. Jekk hemm bżonn, tista' tgħatti s-sit ta' l-injezzjoni b' biċċa stikk.
7. Uża kull siringa għal injezzjoni wahda biss. Tużax Nespo li jkun fadal għewwa s-siringa.

Ftakar: Jekk għandek xi problemi, jekk jogħgbok tibżax issaqsi lit-tabib jew lill-infermiera tieghek għal għajna jew parir.

Rimi ta' siringi użati

- Terġax tqiegħed l-għatu fuq labar użati, minhabba li tista' titnigess bi żball.
- Żomm siringi użati fejn ma jintlahqux u ma jidhrux mit-tfal.
- Is-siringi użati għandhom jintremew kif jitolbu l-ligijiet lokali. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-mizuri jgħinu għal protezzjoni ta' l-ambjent.

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett
Nespo 25 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett
Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett
Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo kunjett
darbepoetin alfa

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tieghek.

Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni ohra. Tista' tagħmlilhom il-hsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tieghek.

Jekk xi wiehed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humix imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tieghek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Nespo u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Nespo
3. Kif għandek tuża Nespo
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Nespo
6. Aktar tagħrif

1. X'INHUM NESPO U GĦALXIEX JINTUŻA

It-tabib tieghek tak Nespo (medicina anti-anemika) biex tikkuralek l-anemija. L-anemija hija meta d-demm tieghek ma jkollux biżżejjed ċelluli homor u s-sintomi jistghu jkunu għeja, dghjufija u qtugħ ta' nifs.

Nespo jahdem eżattament fl-istess mod bħall-ormon naturali eritropojetina. L-eritropojetina hija magħmula fil-kliwi tieghek u għieghel lill-mudullun tieghek jipproduci aktar ċelluli homor tad-demm. Is-sustanza attiva ta' Nespo hija darbepoetin alfa li hija magħmula b'teknologija ġenetika fi-Ċelluli Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO-K1).

Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika

Nespo jintuża biex jikkura l-anemija sintomatika li hija assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (insuffiċjenza tal-kliwi) f'adulti u fi tfal. Meta jkun hemm insuffiċjenza tal-kliwi, il-kilwa ma tipproduci biżżejjed mill-ormon naturali eritropojetina li ta' spiss tikkawża anemija.

Minhabba li ġismek jieħu ż-żmien sakemm jipproduci aktar ċelluli homor, jridu jgħaddu xi erba' ġimgħat qabel tinduna b'xi effett. Ir-rutina normali ta' dijalisi tieghek mhix se teffettwa l-kapaċità ta' Nespo biex tikkuralek l-anemija.

Jekk qed tirċievi l-kimoterapija

Nespo tintuża biex tikkura l-anemija sintomatika f'pazjenti adulti bil-kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi u li qed jirċievu l-kimoterapija.

Wiehed mill-effetti sekondarji ewlenin tal-kimoterapija huwa li twaqqaf il-mudullun milli jipproduci bizzejjed ċelluli tad-demmm. Għall-ewwel, iċ-ċelluli bojod tad-demmm biss jidhru li jkunu qed jiġu effettwati. Dan minhabba li iċ-ċelluli homor tad-demmm għandhom haġġa haġġa itwal fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm. Lejn tmien il-kors tal-kimoterapija tiegħek, speċjalment jekk haġġt ammont kbir ta' kimoterapija, l-għadd ta' ċelluli homor tad-demmm tiegħek jista' jonqos u jagħmlek anemiku.

2. QABEL MA TUŻA NESPO

TUŻAX Nespo:

- jekk ġejt djanjostikat bi pressjoni għolja li mhix ikkontrollata tajjeb b' medicini oħra li kitiblek it-tabib tiegħek; jew
- jekk għandek sensittività eċċessiva (allergija) għal Nespo (darbepoetin alfa), għal r-HuEPO jew għal xi waħda mis-sustanzi l-oħra ta' Nespo.

Oqgħod attent haġġa b'Nespo

Jekk jogħġbok għid lit-tabibtiegħek jekk **qed tbaṭi** jew jekk **qatt batejt minn**:

- pressjoni għolja li mhix qed tiġi kkurata b' medicini oħra mogħtija mit-tabib tiegħek;
- anemija tat-tip sickle cell;
- attackki ta' epilessija (puplesiji)
- konvulzjonijiet (aċċessjonijiet jew puplesiji);
- mard tal-fwied; jew
- nuqqas sinifikattiv ta' rispons għal medicini wżati biex jikkuraw l-anemija.

Twissijiet speċjali

- Jekk għandek sintomi fosthom għeja mhux tas-soltu u nuqqas ta' enerġija dan jista' jfisser li għandek aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA) li għet irrappurtata f' pazjenti. Aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA) tfisser li l-gisem waqqaf jew naqqas il-produzzjoni taċ-ċelluli homor tad-demmm li tikkawża anemija severa. Jekk tesperjenza dawn is-sintomi għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek li jiddetermina l-aħjar mod biex jikkuraw l-anemija .
- It-tabib tiegħek għandu jipprova jzommlok l-emoglobina tiegħek bejn 10 u 12 g/dl.
- Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika hemm riskju għola ta' problem serji f' qalbek jew fil-vini u fl-arterji tiegħek (avvenimenti kardjovaskulari) jekk l-emoglobina tiegħek tinzamm wisq għolja.
- Jekk għandek kanċer kun af li Nespo jista' jaħdem bħala fattur ta' tkabbir taċ-ċelluli tad-demmm u li f' ċertu ċirkustanzi jista' jkollu impatt negattiv fuq il-kanċer tiegħek. Skond l-istat individwali tiegħek jista' jkun aħjar li tirċievi transfużjoni tad-demmm. Jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- L-użu haġġin minn persuni b' saħħithom jista' jikkawża problemi fil-qalb jew fil-vini u arterji li jistgħu jkunu ta' periklu għall-haġġa.

Meta tuża mediċini ohra

Cyclosporin u tacrolimus jistgħu jiġu effettwati mill-kwantità ta' ċelluli ħomor fid-demm tiegħek. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu jew ħadt dan l-aħħar xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

Meta tuża Nespo ma' l-ikel u max-xorb

L-ikel u x-xorb ma jeffettwawx lil Nespo.

Tqala u Treddigh

Nespo ma giex ittestjat f'nisa tqal. Huwa importanti li tavża lit-tabib tiegħek jekk:

- inti tqila;
- taħseb li inti tqila; jew
- qed taħseb biex issir tqila.

Mhuwiex magħruf jekk darbepoetin alfa johroġx mal-halib tal-bniedem. Għandek tieqaf tredda' jekk qed tuża Nespo.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nespo m'għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew li thaddem magni.

3. KIF GHANDEK TUŻA NESPO

Wara t-testijiet tad-demm, it-tabib tiegħek iddeċieda li int għandek bżonn Nespo minhabba li l-emoglobina tiegħek hija 10g/dl jew anqas. It-tabib tiegħek jgħidlek kemm u kemm ta' spiss għandek tiehu Nespo sabiex jinżamm il-livell ta' l-emoglobina bejn 10 u 12 g/dl. Dan jista' jvarja skond jekk intix adult jew tifel .

Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika

Nespo jingħata bħala injezzjoni waħda, darba fil-ġimgħa, darba kull ġimgħatejn, jew darba fix-xahar jew taht il-ġilda jew gol-vina.

Sabiex tikkoreġi l-anemija tiegħek, l-ewwel doża ta' Nespo tiegħek għal kull kilogramma tal-piż ta' ġismek tkun ta':

- 0.75 mikrogrammi (darba kull ġimgħatejn) jew
- 0.45 mikrogrammi (darba fil-ġimgħa)

It-tabib tiegħek jehodlok kampjuni tad-demm regolarment sabiex jara kif l-anemija tiegħek qed tirrispondi għall-kura u jista' jaġġusta d-doża tiegħek darba kull erba' ġimgħat skond il-bżonn.

Meta l-anemija tiegħek tiġi korretta, it-tabib tiegħek jkompli jiċċekkja regolarment id-demm u d-doża tiegħek għandha mnejn terġa' tiġi aġġustata biex jinżamm kontroll fit-tul ta' l-anemija tiegħek. It-tabib tiegħek jgħidlek jekk id-doża tiegħek tinbidillek

Il-pressurejoni tad-demm tiegħek ukoll tiġi eżaminata regolarment, speċjament fil-bidu tal-kura.

F'ċertu każijiet, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomandalek li tiehu l-hadid bħala supplement.

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jbidel il-mod ta' kif tinghatalek l-injezzjoni (jew taht il-ġilda jew ġol-vina). Jekk dan jinbidel inti tidda tinghata l-injezzjoni bil-mod il-ġdid bl-istess doża ta' qabel u t-tabib tieghek jehodlok kampjuni tad-demmi sabiex jassigura li l-anemija għadha qed tiġi kkontrollata tajjeb.

Jekk it-tabib tieghek iddeċieda li jbidillek il-kura tieghek minn r-HuEPO (eritropojetina magħmula minn teknoloġija ġenetika) għal Nespo, it-tabib tieghek jiddeċiedi jekk għandekx tinghata injezzjoni ta' Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Il-mod ta' kif tinghata l-injezzjoni hija l-istess mod bħal ta' r-HuEPO iżda t-tabib tieghek jgħidlek kemm għandek tiehu, u meta, u jista' jaġġustalek id-doża tieghek jekk jkun hemm bżonn.

Jekk qed tirċievi l-kimoterapija

Nespo jinghata bħala injezzjoni waħda, darba fil-ġimgħa jew darba kull tliet ġimgħat, taht il-ġilda.

Sabiex tiġi korretta l-anemija tieghek, id-doża tal-bidu tieghek tkun ta'

- 500 mikrogramma darba kull tliet ġimgħat (6.75 mikrogrammi ta' Nespo għal kull kilogramma tal-piż ta' ġismek) jew
- 2.25 mikrogrammi (darba fil-ġimgħa) ta' Nespo għal kull kilogramma tal-piż ta' ġismek.

It-tabib tieghek jehodlok kampjuni regolari tad-demmi sabiex jkejjel kif l-anemija tieghek qed tirrispondi u jista' jbidillek id-doża skond il-bżonn. Il-kura tieghek tkompli sa bejn wiehded u iehor erba' ġimgħat wara tmiem il-kimoterapija. It-tabib jgħidlek eżatt meta trid tieqaf tiehu Nespo.

F'ċertu każijiet, it-tabib tieghek jista' jirrakkomandalek li tiehu l-hadid bħala supplement.

Jekk tuża Nespo aktar milli suppost

M'għandux jkollok problemi serji jekk tiehu Nespo aktar milli suppost. Madankollu, trid tikkuntattja lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tieghek jekk jiġri dan. Jekk b'xi mod thossok ma tiflaħx, għandek tikkuntattja lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tieghek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Nespo

Jekk insejt tiehu doża ta' Nespo, ikkuntattja lit-tabib tieghek biex jiddiskuti mieghek meta jmisssek tinjetta d-doża li jmiss.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medikament oħra, Nespo jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin sehhew f' xi pazjenti li kienu qed jieħdu Nespo:

Komuni (sehhew f' aktar minn 10 persuni f' kull 100 persuna)

- Pressjoni tad-demmi għolja
- Żamma tal-fluwidi (edima)

Komuni (sehhew f' aktar minn persuna waħda f' kull 100 persuna)

- Biċċiet ta' demmi magħqud (trombozi)
- Uġiġħ madwar is-sit ta' l-injezzjoni
- Raxx u/jew hmura tal-ġilda.

Rari (sehhew f' aktar minn persuna waħda f' kull 10,000 persuna)

Reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jinkludu:

- Reazzjonijiet allergiċi f'daqqa li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (anafilassi)
- Nefha fil-wieċ, fiġ-xfitejn, fil-ħalq, fil-ilsien jew fil-grizem li tista' tikkawżaw diffikultà biex tibla jew tiegħu nifs (angioedema)
- Qtugħ ta' nifs (dispneja)
- Raxx tal-gilda
- Horriqija (urtikarja)

Rari hafna (sehhew f' anqas minn persuna waħda f'kull 10,000 persuna)

- Aplazja pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA) – (anemija, gheja mhux tas-soltu, nuqqas ta' enerġija)

Konvulżjonijiet (aċċessjonijiet jew puplesiji) ġew rrapportati f' pazjenti kkurati b'Nespo.

Jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi jkompli jew jekk thoss xi effetti sekondarji oħra li mhux imsemmijinf' dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN NESPO

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal. Żommu fil-pakkett originali biex tilqa' mid-dawl

Ahżen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza. Tużax Nespo jekk taħseb li ġie ffrizzat.

Meta l-kunjett jkun tneħħa mill-friġġ u thalla f' temperatura ambjentali għal bejn wiehed u ieħor 30 minuta qabel l-injezzjoni għandu jintuża fi żmien sebghat ijiem jew jintrema.

Tużax Nespo wara d-data ta' skadenza li tidher fuq it-tikketta u il-kartuna wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-mediċini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Nespo

Nespo jiġi ġo kunjett ta' 15-il, 25, 40 jew 60 mikrogramma tas-sustanza attiva darbepoetin alfa.

Nespo fih ukoll sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

Id-dehra ta' Nespo u l-kontenuti tal-pakkett:

Nespo huwa likwidu ċar, minghajr kulur jew likwidu b' dehra kemm kemm ta' perla. Jekk jkun mċajpar jew jekk jkun fih xi frak, m' għandekx tużah.

Nespo jinstab f' pakketti ta' kunjett wiehed jew f' pakketti ta' 4 kunjetti (jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali).

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

Il-Manifattur

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
L-Olanda

Aktar taghrif

Għal kull taghrif dwar dan il-prodott mediċinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

Dan il-fuljett kien approvat l-aħħar f'.

Informazzjoni dettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Mediċini (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>

FULJETT TA' TAGHRIF: INFORMAZZJONI GHAL MIN QED JAGHMEL UŻU MINNU

Nespo 10 mikrogrammi soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 15-il mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 20 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 30 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 40 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 50 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 60 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 80 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 100 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 130 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 150 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 300 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
Nespo 500 mikrogramma soluzzjoni għall-injezzjoni ġo pinna mimlija għal-lest (SureClick)
darbepoetin alfa

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina.

Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.

Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

Din il-medicina għet mogħtija lilek. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sintomi bħal tiegħek.

Jekk xi wieħed mill-effetti sekondarji jiggrava, jew jekk tinnota xi effetti sekondarji li m'humiex imsemmijin f'dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Nespo u għalxiex jintuża
2. Qabel ma tuża Nespo
3. Kif għandek tuża Nespo
4. Effetti sekondarji li jista' jkollu
5. Kif taħżen Nespo
6. Aktar tagħrif
7. Tagħrif dwar kif tinjetta lilek innifsek b'Nespo

1. X'INHU NESPO U GħALXIEX JINTUŻA

It-tabib tiegħek tak Nespo (medicina anti-anemika) biex tikkuralek l-anemija. L-anemija hija meta d-demem tiegħek ma jkollux biżżejjed ċelluli ħomor u s-sintomi jistgħu jkunu għeja, dgħjufija u qtugħ ta' nifs.

Nespo jahdem eżattament fl-istess mod bħall-ormon naturali eritropojetina. L-eritropojetina hija magħmula fil-kliwi tiegħek u għieghel lill-mudullun tiegħek jipproduci aktar ċelluli ħomor tad-demem. Is-sustanza attiva ta' Nespo hija darbepoetin alfa li hija magħmula b'teknoloġija ġenetika fi-Celluli Ovarji tal-Ħamster Ċiniż (CHO-K1).

Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika

Nespo jintuża biex jikkura l-anemija sintomatika li hija assoċjata ma' insuffiċjenza renali kronika (insuffiċjenza tal-kliwi) f' adulti u fi tfal. Meta jkun hemm insuffiċjenza tal-kliwi, il-kilwa ma tipproduċi biżżejjed mill-ormon naturali eritropojetina li ta' spiss tikkawża anemija.

Minhabba li għismek jiehū ż-żmien sakemm jipproduċi aktar ċelluli homor, jridu jgħaddu xi erba' gimgħat qabel tinduna b'xi effett. Ir-rutina normali ta' dijalisi tiegħek mhix se teffettwa l-kapaċità ta' Nespo biex tikkuralek l-anemija.

Jekk qed tirċievi l-kimoterapija

Nespo tintuża biex tikkura l-anemija sintomatika f'pazjenti adulti bil-kanċer li għandhom tumuri malinni mhux majelojdi u li qed jirċievu l-kimoterapija.

Wiehed mill-effetti sekondarji ewlenin tal-kimoterapija huwa li twaqqaf il-mudullun milli jipproduċi biżżejjed ċelluli tad-demmm. Għall-ewwel, iċ-ċelluli bojod tad-demmm biss jidhru li jkunu qed jiġu effettwati. Dan minhabba li iċ-ċelluli homor tad-demmm għandhom haġġa hafna itwal fiċ-ċirkolazzjoni tad-demmm. Lejn tmiem il-kors tal-kimoterapija tiegħek, speċjalment jekk haġġt ammont kbir ta' kimoterapija, l-għadd ta' ċelluli homor tad-demmm tiegħek jista' jonqos u jagħmlek anemiku.

2. QABEL MA TUŻA NESPO

TUŻAX Nespo:

- jekk ġejt djanjostikat bi pressjoni għolja li mhix ikkontrollata tajjeb b' medicini oħra li kitiblek it-tabib tiegħek; jew
- jekk għandek sensittività eċċessiva (allergija) għal Nespo (darbepoetin alfa), għal r-HuEPO jew għal xi wahda mis-sustanzi l-oħra ta' Nespo.

Oqgħod attent hafna b'Nespo

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk **qed tbat**i jew jekk **qatt batejt** minn:

- pressjoni għolja li mhix qed tiġi kkurata b' medicini oħra mogħtija mit-tabib tiegħek;
- anemija tat-tip sickle cell;
- attacchi ta' epilessija (puplesiji)
- konvulzjonijiet (aċċessjonijiet jew puplesiji);
- mard tal-fwied;
- nuqqas sinifikattiv ta' rispons għal medicini wżati biex jikkuraw l-anemija; jew
- allergija għall-latex (l-għatu tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest fih sustanza mnissla mill-latex)

Twissijiet speċjali

- Jekk għandek sintomi fosthom għeja mhux tas-soltu u nuqqas ta' enerġija dan jista' jfisser li għandek aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA) li giet irrappurtata f' pazjenti. Aplażja pura ta' ċelluli homor (PRCA) tfisser li l-għisem waqqaf jew naqqas il-produzzjoni ta' ċelluli homor tad-

demm li tikkawża anemija severa. Jekk tesperjenza dawn is-sintomi għandek tikkuntattja lit-tabib tiegħek li jiddetermina l-aħjar mod biex jikkuralek l-anemija .

- It-tabib tiegħek għandu jipprova jżommlok l-emoglobina tiegħek bejn 10 u 12 g/dl.
- Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika hemm riskju għola ta' problem serji f'qalbek jew fil-vini u fl-arterji tiegħek (avvenimenti kardjovaskulari) jekk l-emoglobina tiegħek tinżamm wisq għolja.
- Jekk għandek kanċer kun af li Nespo jista' jahdem bħala fattur ta' tkabbir taċ-ċelluli tad-demmm u li f'ċertu ċirkustanzi jista' jkollu impatt negattiv fuq il-kanċer tiegħek. Skond l-istat individwali tiegħek jista' jkun aħjar li tirċievi transfużjoni tad-demmm. Jekk jogħġbok iddiskuti dan mat-tabib tiegħek.
- L-użu hażin minn persuni b'saħħithom jista' jikkawża problemi fil-qalb jew fil-vini u arterji li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja.

Meta tuża mediċini oħra

Cyclosporin u tacrolimus jistgħu jiġu effettwati mill-kwantità ta' ċelluli homor fid-demmm tiegħek. Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi waħda minn dawn il-mediċini.

Jekk jogħġbok għid lit-tabib tiegħek jekk qiegħed tiehu jew hadt dan l-aħhar xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Meta tuża Nespo ma' l-ikel u max-xorb

L-ikel u x-xorb ma jeffettwawx lil Nespo.

Tqala u Treddigh

Nespo ma giex ittestjat f'nisa tqal. Huwa importanti li tavża lit-tabib tiegħek jekk:

- inti tqila;
- taħseb li inti tqila; jew
- qed taħseb biex issir tqila.

Mhuwiex magħruf jekk darbepoetin alfa johroġx mal-halib tal-bniedem. Għandek tieqaf tredda' jekk qed tuża Nespo.

Sewqan u thaddim ta' magni

Nespo m'għandux effett fuq il-hila tiegħek biex issuq jew li thaddem magni.

3. KIF GHANDEK TUŻA IL-PINNA MIMLIJA GHAL-LEST B' NESPO (SURECLICK)

Wara t-testijiet tad-demmm, it-tabib tiegħek iddeċieda li int għandek bżonn Nespo minhabba li l-emoglobina tiegħek hija 10g/dl jew anqas. It-tabib tiegħek jgħidlek kemm u kemm ta' spiss għandek tiehu Nespo sabiex jinżamm il-livell ta' l-emoglobina bejn 10 u 12 g/dl. Dan jista' jvarja skond jekk intix adult jew tifel.

Tinjetta lilek innifsek b'Nespo

It-tabib tieghek iddeċieda li l-pinna mimlija għal-lest b' Nespo hija l-meżż ta' injezzjoni l-aktar konvenjenti għalik, għal infermiera, jew għal *carer*. It-tabib, l-infermiera jew l-ispizjar tieghek juruk kif tagħmel dan bil-pinna mimlija għal-lest. Tippruvax tinjetta lilek innifsek jekk ma ġejtx mghallem kif. **Qatt m'għandek tinjetta lilek nnifsek b'Nespo ġo vina. Il-pinna mimlija għal-lest hija magħmula biex tinjetta taħt il-ġilda biss.**

Jekk għandek insuffiċjenza renali kronika

Il-pinna mimlija għal-lest b'Nespo tinghata bħala injezzjoni wahda, darba fil-ġimgħa, darba kull ġimgħatejn, jew darba fix-xahar.

Sabiex tikkoreġi l-anemija tieghek, l-ewwel doża ta' Nespo għal kull kilogramma tal-piż ta' ġismek tkun ta'

- 0.75 mikrogrammi (darba kull ġimgħatejn) jew
- 0.45 mikrogrammi (darba fil-ġimgħa)

It-tabib tieghek jehodlok kampjuni tad-demem regolament sabiex jara kif l-anemija tieghek qed tirrispondi għall-kura u jista' jaġġusta d-doża tieghek darba kull erba' ġimgħat skond il-bżonn.

Meta l-anemija tieghek tiġi korretta, it-tabib tieghek jkompli jiċċekkja lewvel id-demem u d-doża tieghek għandha mnejn terġa' tiġi aġġustata biex jinżamm kontroll fit-tul ta' l-anemija tieghek. It-tabib tieghek Jgħidlek jekk id-doża tieghek tinbidillek

Il-pressjoni tad-demem tieghek ukoll tiġi eżaminata regolament, speċjament fil-bidu tal-kura.

F'ċertu każijiet, it-tabib tieghek jista' jirrakkomandalek li tiehu l-hadid bħala supplement.

It-tabib tieghek jista' jiddeċiedi li jbidel il-mod ta' kif tinghata l-injezzjoni (jew taħt il-ġilda jew ġol-vina). Jekk dan jinbidel inti tibda tinghata l-injezzjoni bil-mod il-ġdid bl-istess doża ta' qabel u t-tabib tieghek jehodlok kampjuni tad-demem sabiex jassigura li l-anemija għadha qed tiġi kkontrollata tajjeb.

Jekk it-tabib tieghek iddeċieda li jbidillek il-kura tieghek minn r-HuEPO (eritropojetina magħmula minn teknoloġija ġenetika) għal Nespo, it-tabib tieghek jiddeċiedi jekk għandekx tinghata injezzjoni ta' Nespo darba fil-ġimgħa jew darba kull ġimgħatejn. Il-mod ta' kif tinghata l-injezzjoni hija l-istess mod bħal ta' r-HuEPO iżda t-tabib tieghek jgħidlek kemm għandek tiehu, u meta, u jista' jaġġustalek id-doża tieghek jekk jkun hemm bżonn.

Jekk qed tircievi l-kimoterapija

Nespo jinghata bħala injezzjoni wahda, darba fil-ġimgħa jew darba kull tliet ġimgħat, taħt il-ġilda.

Sabiex tiġi korretta l-anemija tieghek, id-doża tal-bidu tieghek tkun ta'

- 500 mikrogramma darba kull tliet ġimgħat (6.75 mikrogrammi ta' Nespo għal kull kilogramma tal-piż ta' ġismek) jew
- 2.25 mikrogrammi (darba fil-ġimgħa) ta' Nespo għal kull kilogramma tal-piż ta' ġismek.

It-tabib tieghek jehodlok kampjuni regolari tad-demem sabiex jkejjel kif l-anemija tieghek qed tirrispondi u jista' jbidillek id-doża skond il-bżonn. Il-kura tieghek tkompli sa bejn wiehied u iehor erba' ġimgħat wara tmiem il-kimoterapija. It-tabib jgħidlek eżatt meta trid tieqaf tiehu Nespo.

F'ċertu każijiet, it-tabib tieghek jista' jirrakkomandalek li tiehu l-hadid bħala supplement.

Jekk tuża Nespo aktar milli suppost

M'għandux jkollok problemi serji jekk tiehu Nespo aktar milli suppost. Madankollu, trid tikkuntattja lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek jekk jiġri dan. Jekk b'xi mod thossok ma tiflahx, għandek tikkuntattja lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek immedjatament.

Jekk tinsa tiehu Nespo

Jekk insejt tiehu doża ta' Nespo, ikkuntattja lit-tabib tiegħek biex jiddiskuti miegħek meta jmisssek tinjetta d-doża li jmiss.

4. EFFETTI SEKONDARJI LI JISTA' JKOLLU

Bhal kull medicina oħra, Nespo jista' jkollu effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux fuq kulhadd.

L-effetti sekondarji li ġejjin sehhew f' xi pazjenti li kienu qed jieħdu Nespo:

Komuni hafna (sehhew f' aktar minn 10 persuni f' kull 100 persuna)

- Pressjoni tad-demm għolja
- Żamma tal-fluwidi (edima)

Komuni (sehhew f' aktar minn persuna waħda f' kull 100 persuna)

- Biċċiet ta' demm magħqud (trombozi)
- Uġiġħ madwar is-sit ta' l-injezzjoni
- Raxx u/jew ħmura tal-ġilda.

Rari (sehhew f' aktar minn persuna waħda f' kull 10,000 persuna)

Reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jinkludu:

- Reazzjonijiet allergiċi f'daqqa li jistgħu jkunu ta' periklu għal hajja (anafilassi)
- Nefha fil-wieċ, fix-xoftejn, fil-halq, fl-ilsien jew fil-grizem li tista' tikkawżaw diffikultà biex tibra jew tiehu nifs (angioedema)
- Qtuġħ ta' nifs (dispneja)
- Raxx tal-ġilda
- Horriqija (urtikarja)

Rari hafna (sehhew f' anqas minn persuna waħda f' kull 10,000 persuna)

- Aplazja pura taċ-ċelluli ħomor (PRCA) – (anemija, gheja mhux tas-soltu, nuqqas ta' enerġija)

Konvulzjonijiet (aċċessjonijiet jew puplesiji) ġew rrapportati f' pazjenti kkurati b'Nespo.

Jekk għandek xi wiehed minn dawn is-sintomi jkompli jew jekk thoss xi effetti sekondarji oħra li mhux imsemmijinf' dan il-fuljett, jekk jogħġbok, għid lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar tiegħek.

5. KIF TAĦŻEN NESPO

Żommu fejn ma jintlaħaqx u ma jidhirx mit-tfal. Żomm il-pinna mimlija għal-lest fil-pakkett originali biex tilqa' mid-dawl.

Aħżen fi friġġ ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$). Tagħmlux fil-friza. Tużax Nespo jekk taħseb li ġie ffrizzat.

Meta l-pinna tkun tnehhiet mill-frigġ u thalliet f' temperatura ambjentali għal bejn wiehed u iehor 30 minuta qabel l-injezzjoni għandha tintuża fi żmien sebghat ijiem jew tintrema.

Tużax Nespo wara d-data ta' skadenza li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest wara JIS. Id-data ta' skadenza tirreferi għall-aħhar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Il-medicini m'għandhomx jintremew ma' l-ilma tad-dranagġ jew ma' l-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar dwar kif għandek tarmi medicini li m'għandekx bżonn. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni ta' l-ambjent.

6. AKTAR TAGHRIF

X'fih Nespo

Nespo (SureClick) jiġi go pinna mimlija għal-lest li fiha 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 jew 500 mikrogramma tas-sustanza attiva darbepoetin alfa.

Nespo fih ukoll sodium phosphate monobasic, sodium phosphate dibasic, sodium chloride, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjoni.

Id-dehra ta' Nespo u l-kontenuti tal-pakkett:

Nespo huwa likwidu ċar, mingħajr kulur jew likwidu b' dehra kemm kemm ta' perla. Jekk jkun mċajpar jew jekk jkun fih xi frak, m' għandekx tużah.

Nespo (SureClick) jinstab f' pakketti ta' pinna mimlija għal-lest waħda jew f' pakketti ta' 4 pinen mimlija għal-lest (jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu għall-skop kummerċjali).

Id-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-Suq:

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

Il-Manifattur

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
L-Olanda

Aktar tagħrif

Għal kull tagħrif dwar dan il-prodott medicinali, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur ta' l-Awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq:

Dan il-fuljett kien approvat l-aħhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq il-website ta' l-Aġenzija Ewropeja dwar il-Medicini (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

7. TAGHRIF DWAR KIF TINJETTA LILEK INNIFSEK B'NESPO

Din il-parti tal-fuljett tinkludi tagħrif dwar kif tuża sew il-pinna mimlija għal-lest b' Nespo. Importanti li ma tippruvax tagħti l-injezzjoni lilek innifsek jekk ma tkunx irċevejtx tahrig speċjali

mit-tabib, mill-infermiera jew mill-ispizjar tieghek. Jekk ghandek xi mistoqsijiet dwar kif tinjetta, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib, lill-infermiera jew lill-ispizjar għall-ghajnuna.

Kif inti, jew il-persuna li se tinjettak, tuża il-pinna mimlija għal-lest b'Nespo (SureClick)?

It-tabib tieghek ordnalek injezzjoni b' pinna mimlija għal-lest b' Nespo għall-injezzjoni fit-tessut eżatt taħt il-gilda. It-tabib, l-infermiera jew l-ispizjar tieghek jgħidulek kemm Nespo jkollok bżonn u l-frekwenza ta' l-injezzjonijiet. Uża kull pinna mimlija għal-lest għal injezzjoni waħda.

Apparat:

Biex tagħti injezzjoni lilek innifsek tehtieg:

- pinna ġdida mimlija għal-lest b'Nespo; u
- msielah ta' l-alkohol jew simili;

Tipprepara għall-injezzjoni b' Nespo?

1. Ohroġ il-pinna mimlija għal-lest b'Nespo mill-frigġ. Halliha toqghod f' temperatura ambjentali għal bejn wiehied u iehor 30 minuta. Issaħhanx Nespo bl'ebda mod iehor (eżempju: issaħhanx fil-forn li jsaħhan l-ikel aktar malajr bil-majkrowejv jew f'ilma jahraq). Ukoll, thallix il-pinna esposta għax-xemx diretta.
2. Thawwadx il-pinna mimlija għal-lest.
3. **Tnehhix** l-ghatu griż tal-labra tal-pinna mimlija għal-lest qabel ma tkun lest biex tinjetta.
4. Iċċekkja li d-doza tal-pinna mimlija għal-lest hija dik li ordnalek it-tabib tieghek.
5. Iċċekkja d-data ta' skadenza fuq it-tikketta tal-pinna mimlija għal-lest (JIS). Tużax jekk id-data qabżet l-aħhar ġurnata tax-xahar muri.
6. Iċċekkja d-dehra ta' Nespo minn go t-tieqa għal ispezzjoni. Din għandha tkun likwidu ċar, minghajr kulur jew b'dehra kemm kemm ta' perla. Jekk jkun m'ajpar jew jekk jkun fih xi frak, m'għandekx tużah.
7. **Aħsel idejk sew.**
8. Sib post komdu, mdawwal sew, naddaf il-wieċ, u poġġi dak kollu li għandek bżonn fejn tista' tilhaqhom.



Is-sit għall-injezzjoni jidher jkollha s-saħħa u l-pinna tiddawwal sew.

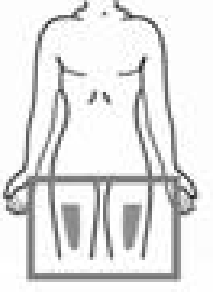
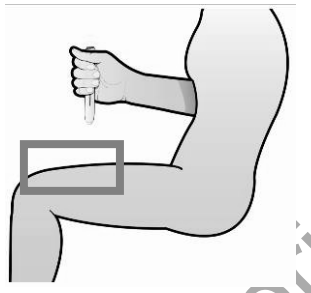
L-aħjar sit għall-injezzjoni biex tuża l-pinna mimlija għal-lest b' Nespo hija n-naha ta' quddiem tal-koxxa.

Biddel is-sit għall-injezzjoni:

Tista' tbiddel is-sit għall-injezzjoni għal kull injezzjoni sabiex tevita tbengil f'sit wiehied partikulari.

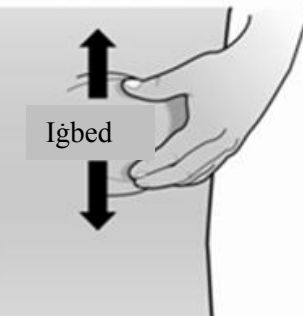
Tinjettax f' siti fejn il-gilda hija misjura, mbengla, hamra jew iebsa. Evita siti b' marki ta' griehi u *stretch marks*.

2a. Tgharif ghal l-aħjar sit ta' l-injezzjoni

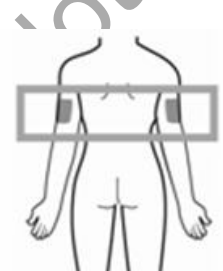
	In-naħa ta' quddiem ta' kuxxtejk hija l-aħjar sit ta' l-injezzjoni.	

2b. Tgharif ghal siti ta' l-injezzjoni alternattivi

Meta tuża siti ghal injezzjoni alternattivi, huwa importanti li tohloq biżżejjed tensjoni fil-wieċ tas-sit sabiex tkun tista' tghati l-injezzjoni kompluta b' suċċess.

	Teknika ta' kif tiġbed il-ġilda. Assigura ruhek li l-ġilda taht u madwar il-pinna mimlija ghal-lest hija soda u miġbuda biex tippovdi biżżejjed reżistenza biex l-ġhatu ta' sigurtà jingibed lura kompletament u il-pinna "tinheles".

	Tista' tuża l-addome, hlief id-dawra ta' żewġ pulzjeri/5cm ta' madwar iz-zokkra. Għall-addome, huwa rrakkomandat li <u>timtedd</u> fuq dahrek, u <u>tiġbed il-ġilda</u> fis-sit ta' l-injezzjoni biex tohloq <u>wieċ sod u miġbud</u>.

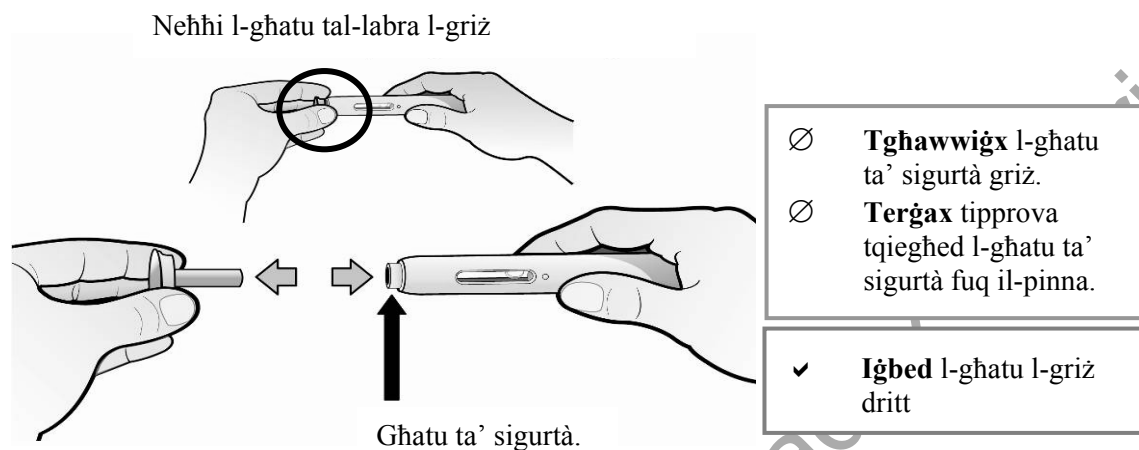
	Jekk xi hadd ieħor ser jinjettak, jistghu ukoll jużaw in-naħa ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ. Għan-naħa ta' fuq tad-driegħ, huwa rrakkomandat li <u>tiġbed il-ġilda</u> fis-sit ta' l-injezzjoni sabiex tohloq <u>wieċ iebes u sod</u>.

3. Ipprepara s-sit

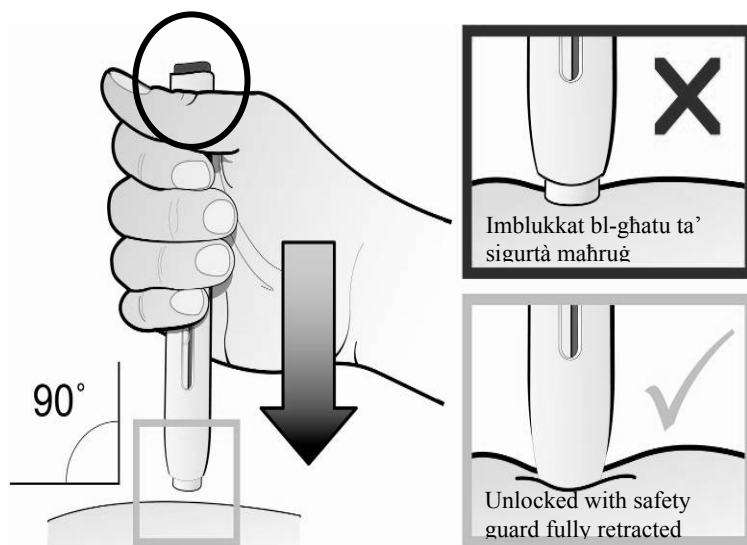
Biex tipprepara s-sit fil-ġilda fejn se tinjetta lil Nespo, imsah is-sit ta' l-injezzjoni b' mselha ta' l-akohol. **Tergax tmiss dan is-sit ta' l-injezzjoni qabel ma' tinjetta.**

7b. Tinjetta Nespo bil-pinna mimlija għal-lest

1. Nehhi l-ghatu tal-labra l-griz.



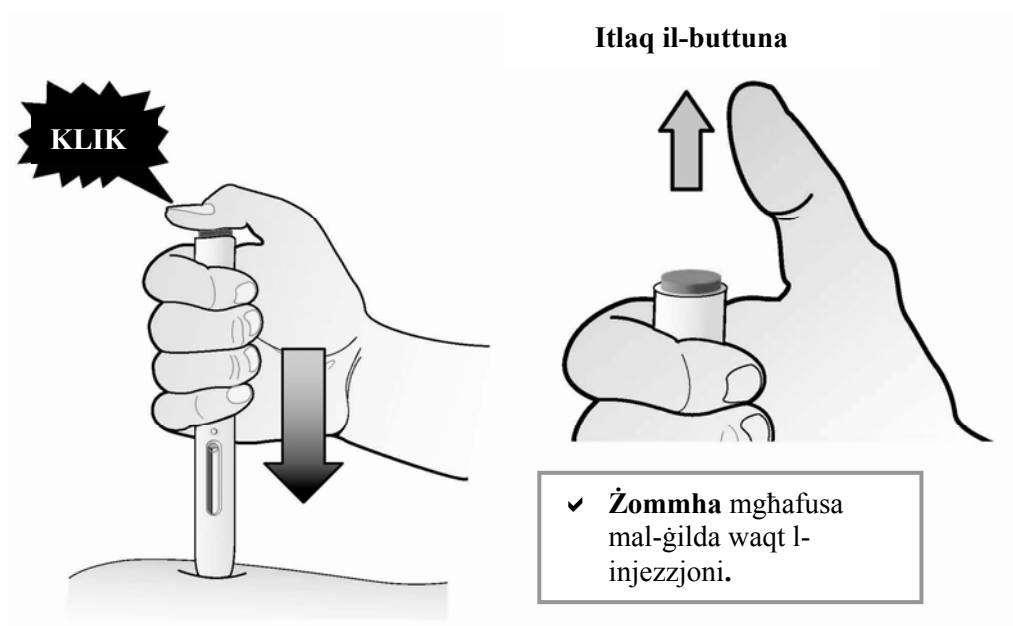
2. Tmissx il-buttuna l-hamra. Ghafas il-pinna mimlija ghal-lest mal-gilda sabiex tehles l-ghatu ta' sigurtà.



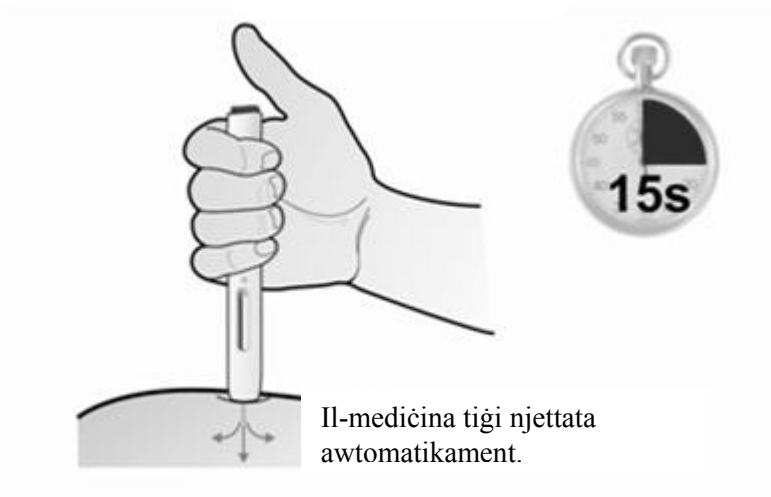
Ø **Tghafasx** il-buttuna l-hamra qabel ma l-ghatu ta' sigurtà jkun dahal 'l ġewwa kompletament

- ✓ **Żomm** pressa 'l isfel biżżejjed sabiex l-ghatu ta' sigurtà isfar jingibed lura u biex izzomm il-buttuna l-hamra hielsa.
- ✓ **Żomm** il-pinna mimlija ghal-lest b'angolu ta' 90° grad fuq is-sit ta' l-injezzjoni.

3. Fi ftit hin għafas u itlaq il-buttuna l-hamra.



4. Ghodd bil-mod sa 15-il sekonda sa kemm tispiċċa l-injezzjoni.



Ø **Tressaqx** il-pinna mimlija għal-lest waqt l-injezzjoni.

- ✓ **Stenna** sa kemm tkun tlesta l-injezzjoni qabel ma' tieqaf tgħafas.
- ✓ **Tista' tisma' hoss ta' klik** hekk kif il-buttuna l-hamra taqbez lura f'postha.

Ghandek għażla ta' fuljett ta' taghrif iehor:

QUDDIEM- Nespo gwida biex tibda:

MALTI	Nespo SureClick pinna mimlija għal-lest - Aqra dan il-fuljett qabel l-użu			
	L-ahjar sit huwa n-naħa ta' quddiem tal-koxxa	Siti alternattivi huma l-addome jew in-naħa ta' barra tal-parti ta' fuq tad-driegħ	Iġbed il-gilda f'siti għall-injezzjoni alternattivi Iġbed Is-sit għall-injezzjoni jrid jkun sod u migbud.	Aqleb għall-istruzzjonijiet dwar l-injezzjoni

WARA- Nespo gwida biex tibda:

MALTI	(1) Nehhi l-għatu tal-labra l-griz.	(2) Tmissx il-buttuna l-hamra. Għafas il-pinna mimlija għal-lest mal-gilda sabiex teħles l-għatu ta' sigurtà. X Imblukkat	(3) Fi ftit hin għafas u itlaq il-buttuna l-hamra. Klik	(4) Ghodd bil-mod sa 15 sabiex tispicċa l-injezzjoni.	(5) Iċċekkja t-tieqa għal ispezzjoni
	Ø Tghawwiġx l-għatu ta' sigurtà griz	✓ Hieles	Zommha hielsa mal-gilda		✓ Lesta meta issir safra