**BIJLAGE I**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 10 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van symptomatische anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.

De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variaties tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of eens per week een dosis van 2,25 µg/kg lichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren bestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat een mogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week, zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen,

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons (p < 0,001).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzocht. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze onderzoeken hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetische profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT-interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 10 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,4 ml (25 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/001 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/002 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/033 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 15 microgram darbepoetin alfa in 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van symptomatische anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.

De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***

***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens intra-patiënt variabiliteit,variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of eens per week een doseringdosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

Tijdens gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week, zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzocht. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze onderzoeken hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.
De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 15 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,375 ml (40 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/003 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/004 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/034 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 20 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overleving en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de “functional assessment of cancer therapy-fatigue”(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio’s voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 20 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,5 ml (40 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.
Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/005 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/006 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/035 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 30 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

B Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.
Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.
ef effect heeft op tumorprogressie.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 30 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,3 ml (100 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/007 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/008 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/036 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 40 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.
Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.
Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.
Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 40 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,4 ml (100 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/009 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/010 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/037 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 50 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 50 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,5 ml (100 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/011 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/012 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/038 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 60 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. BehandelingDe behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*
Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 60 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,3 ml (200 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/013 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/014 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/039 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 80 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 80 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,4 ml (200 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/015 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/016 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/040 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 100 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 100 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,5 ml (200 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/017 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/018 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/041 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 130 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 130 microgram darbepoetin alfa in 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 130 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,65 ml (200 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/069 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/070 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/071 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 150 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 150 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,3 ml (500 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/019 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/020 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/042 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 300 microgram darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***
*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 300 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,6 ml (500 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/021 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/022 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/043 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde spuit bevat 500 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde spuit.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De bBehandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde spuit. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***

***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken.De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde spuit(en) van een 500 µg Nespo oplossing voor injectie in 1 ml (500 µg/ml).

De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

De spuiten zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingen op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per spuit toe. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde spuit dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde spuit op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/031 Doos met 1 spuit
EU/1/01/184/032 Doos met 4 spuiten
EU/1/01/184/044 Blisterverpakking met 1 spuit

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een flacon.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 15 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een flacon.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een flacon. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per 2 weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken.De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.
Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een flacon eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze hetzij binnen zeven dagen te worden gebruikt hetzij te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van 15 µg Nespo oplossing voor injectie in 1 ml (15 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/023 Doos met 1 flacon
EU/1/01/184/024 Doos met 4 flacons

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 25 microgram oplossing voor injectie in een flacon.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 25 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een flacon.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een flacon. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per 2 weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken.De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2 °C - 8 °C (in de koelkast).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van 25 µg Nespo oplossing voor injectie in 1 ml (25 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/025 Doos met 1 flacon
EU/1/01/184/026 Doos met 4 flacons

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een flacon.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 40 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een flacon.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een flacon. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo

De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per 2 weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken.De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2 °C - 8 °C (in de koelkast).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van 40 µg Nespo oplossing voor injectie in 1 ml (40 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/027 Doos met 1 flacon
EU/1/01/184/028 Doos met 4 flacons

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een flacon.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon bevat 60 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een flacon.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo wordt gebruiksklaar afgeleverd in een flacon. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per 2 weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken.De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.
***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening. De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren bij 2 °C - 8 °C (in de koelkast).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier glazen flacon(s) met een rubberen stop van 60 µg Nespo oplossing voor injectie in 1 ml (60 µg/ml).

De flacons zijn gemaakt van type 1 glas.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per flacon toe. Enig resterend geneesmiddel in de flacon dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de flacon op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/029 Doos met 1 flacon
EU/1/01/184/030 Doos met 4 flacons

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 10 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie, zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die Nespo kregen.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een voorgevulde pen eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 10 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,4 ml (25 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/045 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/057 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 15 microgram darbepoetin alfa in 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.
Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.

De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***

***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.
***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 15 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,375 ml (40 µg/ml).

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/046 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/058 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 20 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 20 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,5 ml (40 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/047 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/059 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 30 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 30 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,3 ml (100 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/048 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/060 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 40 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig ($AUC[0-\infty]$) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van $AUC[0-\infty]$ dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de $AUC(0-\infty)$ vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

# 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

## 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

## 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

## 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

## 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 40 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,4 ml (100 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

## 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

# 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

# 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/049 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/061 Doos met 4 pennen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 50 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 50 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,5 ml (100 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/050 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/062 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 60 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***

***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.
Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***
*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 60 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,3 ml (200 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/051 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/063 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 80 microgram darbepoetin alfa in 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.
Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.
Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 80 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,4 ml (200 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/052 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/064 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 100 microgram darbepoetin alfa in 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

ndien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

(µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken.Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 100 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,5 ml (200 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/053 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/065 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http://www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 130 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 130 microgram darbepoetin alfa in 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de “functional assessment of cancer therapy-fatigue”(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio’s voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In dit onderzoekDit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 130 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,65 ml (200 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/072 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/073 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 150 microgram darbepoetin alfa in 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoekonderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoekonderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoekonderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoekonderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. In de het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In dit onderzoekonderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 150 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,3ml (500 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/054 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/066 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 300 microgram darbepoetin alfa in 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij of volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoekonderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week,zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 300 µg Nespo oplossing voor injectie in 0,6 ml (500 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/055 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/067 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke voorgevulde pen bevat 500 microgram darbepoetin alfa in 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetin alfa wordt geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster (CHO-K1).

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectievloeistof) in een voorgevulde pen (SureClick).

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (CRF) bij volwassenen en kinderen.

Behandeling van symptomatische anemie bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling met Nespo dient te worden gestart door een arts die is gespecialiseerd in de hierboven vermelde indicatiegebieden.

Nespo (SureClick) wordt gebruiksklaar afgeleverd in een voorgevulde pen. De voorgevulde pen mag enkel subcutaan worden toegediend. De speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen worden vermeld in rubriek 6.6.

***Behandeling van** symptomatische **anemie bij volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk. Nespo dient subcutaan of intraveneus te worden toegediend om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). Bij patiënten die geen hemodialyse ondergaan, geniet subcutaan gebruik de voorkeur om punctie van perifere venen te vermijden.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven. Een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen een periode van

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

vier weken dient te worden vermeden. Als dit voorkomt, dient de juiste dosisaanpassing te worden gedaan, zoals beschreven.
Nespo
De behandeling met Nespo wordt onderverdeeld in twee fasen: de correctie- en de onderhoudsfase. De richtlijnen worden afzonderlijk vermeld voor volwassenen en kinderen. De behandeling van kinderen jonger dan 1 jaar werd niet bestudeerd:

***Volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie:***
***Correctiefase***

De aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik is 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten, die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

***Onderhoudsfase***

Tijdens de onderhoudsfase kan de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Klinische onderzoeken toonden aan dat volwassen patiënten die r-HuEPO één, twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week of éénmaal per twee weken. De wekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 200. De tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo (µg per twee weken) kan bepaald worden door de totale cumulatieve dosis van r-HuEPO toegediend per tweewekelijkse periode te delen door 200. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

***Kinderen met chronische nierinsufficiëntie***

***Correctiefase***

Bij patiënten ≥ 11 jaar is de aanvangsdosis bij subcutaan of intraveneus gebruik 0,45 µg/kg lichaamsgewicht, als één enkele injectie éénmaal per week. Aan patiënten die geen dialyse ondergaan, kan als alternatief een startdosering van 0,75 µg/kg subcutaan worden toegediend als één enkele injectie per twee weken. Bij onvoldoende stijging van de hemoglobineconcentratie (minder dan 1 g/dl (0,6 mmol/l) in vier weken), dient de dosis met ongeveer 25% te worden verhoogd. Dosisverhogingen mogen niet frequenter dan éénmaal per 4 weken doorgevoerd worden.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25 %, afhankelijk van de snelheid van toename. Bij een hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken gemeten te worden tot stabiele waarden zijn bereikt. Daarna kan de hemoglobineconcentratie met langere intervallen gemeten worden.

Er bestaan geen richtlijnen over de correctie van hemoglobine bij kinderen van 1 tot 10 jaar oud.

***Onderhoudsfase***

Bij kinderen ≥ 11 jaar kan tijdens de onderhoudsfase de toediening van Nespo als éénmalige injectie eens per week of eens per twee weken worden voortgezet. Dialysepatiënten die converteren van een toediening met Nespo eens per week naar een toediening eens per twee weken dienen initieel een dosis te ontvangen die gelijk is aan tweemaal de voorgaande éénwekelijkse dosis. Als de streefwaarde voor het hemoglobine met een dosering eens per twee weken is bereikt, kan Nespo aan patiënten die geen dialyse ondergaan, eens per maand subcutaan worden toegediend in een startdosering die gelijk is aan twee maal de voorafgaande dosis die eens per twee weken werd gegeven.

Bij kinderen tussen 1 en 18 jaar, hebben klinische gegevens aangetoond dat kinderen die r-HuEPO twee- of driemaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo éénmaal per week, en dat kinderen die r-HuEPO éénmaal per week toegediend krijgen, kunnen converteren naar Nespo

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

éénmaal per twee weken. De wekelijkse of tweewekelijkse aanvangsdosis van Nespo bij kinderen (µg/week) kan bepaald worden door de totale wekelijkse dosis van r-HuEPO (IE/week) te delen door 240. Vanwege individuele variabiliteit is titratie tot de optimale therapeutische dosis voor de individuele patiënt te verwachten. Bij vervanging van r-HuEPO door Nespo dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden, en dient dezelfde toedieningsweg gebruikt te worden.

De dosering dient te worden getitreerd zoals vereist om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

Indien een dosisaanpassing vereist is om de hemoglobineconcentratie op het gewenste niveau te handhaven, wordt aanbevolen de dosis met ongeveer 25% te wijzigen.

Bij een stijging van de hemoglobineconcentratie van meer dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) in vier weken dient de dosis te worden verminderd met ongeveer 25% afhankelijk van de graad van stijging. Bij een hemoglobineconcentratie van hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient een dosisverlaging te worden overwogen. Indien de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis met ongeveer 25 te worden verlaagd. Indien na dosisverlaging de hemoglobineconcentratie blijft stijgen, dient de dosis tijdelijk te worden onthouden, totdat de hemoglobineconcentratie begint te dalen, waarna de therapie opnieuw dient te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis.

Patiënten dienen nauwlettend gevolgd te worden, zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om adequate controle over de symptomen van anemie te bereiken..

Na elke aanpassing van de dosis of van het schema dient de hemoglobineconcentratie eens per week of per twee weken gecontroleerd te worden. Tijdens de onderhoudsfase mag de dosis niet frequenter dan eens per twee weken gewijzigd worden.

Bij wijziging van de toedieningsweg dient dezelfde dosis gehandhaafd te worden. De hemoglobineconcentratie dient eens per week of per twee weken te worden gecontroleerd om zo de gewenste dosisaanpassingen te kunnen doorvoeren en de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden.

***Behandeling van symptomatische door chemotherapie geïnduceerde anemie bij patiënten met kanker***

Nespo dient via de subcutane toedieningsweg te worden toegediend aan patiënten met anemie (bijv. hemoglobineconcentratie ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l) om de hemoglobineconcentratie te verhogen tot maximaal 12 g/dl (7,5 mmol/l). De symptomen en gevolgen van anemie kunnen variëren met leeftijd, geslacht, en algemene belasting ten gevolge van de ziekte. Een evaluatie van het klinische verloop en de conditie van de individuele patiënt door een arts is noodzakelijk.

Wegens variatie tussen patiënten kunnen bij een patiënt incidentele individuele hemoglobineconcentraties boven en onder de gewenste streefwaarde van de hemoglobineconcentratie worden waargenomen. Variabiliteit in hemoglobineconcentratie dient onder controle gehouden te worden door aanpassing van de dosering, met inachtneming van een hemoglobinestreefwaarde tussen 10 g/dl (6,2 mmol/l) en 12 g/dl (7,5 mmol/l). Een continue hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l) dient te worden vermeden. Richtlijnen voor juiste dosisaanpassing wanneer de hemoglobineconcentratie de 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, worden hieronder beschreven.

De aanbevolen aanvangsdosering is 500 µg (6,75 µg/kg) toegediend eens per drie weken of een dosering eens per week een dosis van 2,25 µg/kg toegediend eens per weeklichaamsgewicht. Indien de klinische respons van de patiënt (vermoeidheid, stabilisering van de hemoglobineconcentratie) onvoldoende is na negen weken, is het mogelijk dat verdere therapie niet effectief is.
De therapie dient ongeveer 4 weken na de chemotherapie te worden beëindigd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer het therapeutische doel voor een individuele patiënt bereikt is, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd zodat de laagste goedgekeurde dosis Nespo wordt gebruikt om een hemoglobineconcentratie te behouden waarbij de symptomen van anemie onder controle blijven. Dosistitratie tussen 500 µg, 300 µg en 150 µg dient te worden overwogen.

Patiënten dienen nauwlettend te worden gevolgd. Indien de hemoglobineconcentratie 12 g/dl (7,5 mmol/l) overschrijdt, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd. Behandeling met Nespo dient tijdelijk te worden onderbroken als de hemoglobineconcentratie 13 g/dl (8,1 mmol/l) overschrijdt. De behandeling dient opnieuw te worden geïnitieerd met een ongeveer 25% lagere dosis dan de voorgaande dosis nadat de hemoglobineconcentratie is gedaald tot 12 g/dl (7,5 mmol/l) of lager.

Wanneer de stijging van de hemoglobineconcentratie groter is dan 2 g/dl (1,25 mmol/l) binnen 4 weken, dient de dosis met 25 tot 50% te worden verlaagd.

## 4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor darbepoetin alfa, r-HuEPO of voor één van de hulpstoffen.

Slecht gecontroleerde hypertensie.

## 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

***Algemeen***

De bloeddruk dient te worden gecontroleerd bij alle patiënten, vooral bij aanvang van de behandeling met Nespo. Indien met behulp van geschikte maatregelen de bloeddruk moeilijk onder controle te krijgen is, mag de hemoglobineconcentratie worden verminderd door het verlagen of uitstellen van de dosis Nespo (zie rubriek 4.2).

Om een effectieve erytropoëse te verzekeren, dient de ijzerstatus geëvalueerd te worden bij alle patiënten voor en tijdens de behandeling en kan supplementaire ijzertherapie noodzakelijk zijn.

Indien de patiënt niet reageert op een behandeling met Nespo, dient naar causale factoren te worden gezocht. Tekort aan ijzer, foliumzuur of vitamine B12 vermindert de werkzaamheid van stoffen die de erytropoëse stimuleren en dient dan ook te worden gecorrigeerd. Bijkomende infecties, inflammatoire of traumatische episodes, occult bloedverlies, hemolyse, ernstige aluminiumintoxicatie, onderliggende hematologische aandoeningen of beenmergfibrose kunnen de erytropoëtische respons verstoren. Het aantal reticulocyten dient onderdeel te zijn van de evaluatie. Indien de typische oorzaken van een non-respons werden uitgesloten en de patiënt een reticulocytopenie heeft, dient een beenmergonderzoek te worden overwogen. Als het beenmerg consistent is met erytrocytaire aplasie (PRCA), dient te worden getest op de aanwezigheid van anti-erytropoëtine antilichamen.

Erytrocytaire aplasie (PRCA) veroorzaakt door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen is gerapporteerd in samenhang met recombinante erytropoëtische eiwitten, inclusief darbepoetin alfa. Dit werd voornamelijk gerapporteerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. Aangetoond is dat deze antilichamen kruisreacties vertonen met alle erytropoëtische eiwitten. Patiënten bij wie vermoed wordt of bevestigd is dat zij neutraliserende antilichamen hebben ten gevolge van de erytropoëtine dienen niet op darbepoetin alfa te worden overgezet (zie rubriek 4.8).

Actieve leveraandoening was een exclusiecriterium in alle onderzoeken met Nespo, waardoor er geen gegevens beschikbaar zijn van patiënten met gestoorde leverfunctie. Aangezien de lever als de voornaamste eliminatieweg van Nespo en r-HuEPO beschouwd wordt, dient Nespo met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met een leveraandoening.

Voorzichtigheid is ook geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met sikkelcelanemie of epilepsie.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Misbruik van Nespo bij gezonde personen kan leiden tot een excessieve toename van de hematocriet. Dit kan samengaan met levensbedreigende cardiovasculaire complicaties.

De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex), dat allergische reacties kan veroorzaken.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie dient de hemoglobineconcentratie in de onderhoudsfase de bovenste limiet van de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie , zoals aanbevolen in rubriek 4.2, niet te overschrijden. Tijdens klinische onderzoeken werd een verhoogd risico op overlijden, ernstige cardiovasculaire voorvallen en trombose ter hoogte van de venueze toegangsweg waargenomen wanneer erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) werden toegediend met streefwaarden van de hemoglobineconcentratie hoger dan 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Wanneer de hemoglobineconcentratie wordt verhoogd tot boven de waarde die nodig is om om de symptomen van anemie onder controle te houden en een bloedtransfusie te voorkomen, hebben gecontroleerde klinische onderzoeken geen significante voordelen aangetoond die toe te schrijven zijn aan de toediening van epoëtines.

Voorzichtigheid is geboden indien Nespo gebruikt wordt bij patiënten met epilepsie. Convulsies zijn gerapporteerd bij patiënten die Nespo kregen.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

IJzersuppletie is aanbevolen bij alle patiënten met een serumferritinespiegel beneden 100 µg/l of een transferrinesaturatie beneden 20%.

Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie en klinische aanwijzingen van ischemische hartziekten of congestief hartfalen, dient de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie individueel bepaald te worden. Bij deze patiënten dient een bovengrens van 12 g/dl (7,5 mmol/l) nagestreefd te worden, tenzij ernstige symptomen (bv. angina pectoris) het anders bepalen.

De kaliumspiegels dienen regelmatig te worden gecontroleerd tijdens de behandeling met Nespo. Een stijging van de kaliumspiegels werd gerapporteerd bij een aantal patiënten die Nespo kregen, hoewel er geen causaal verband werd aangetoond. Indien een gestegen of stijgende kaliumspiegel wordt waargenomen, dient men te overwegen om de toediening van Nespo stop te zetten tot de spiegels genormaliseerd zijn.

***Patiënten met kanker***

*Effect op tumorgroei*

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen. Zoals bij alle groeifactoren is er bezorgdheidbestaat de zorg dat epoëtines de groei van tumoren zou kunnen stimuleren. Tijdens enkele gecontroleerde onderzoeken is niet aangetoond dat epoëtines de algehele overlevingskans verbeteren of het risico op tumorprogressie bij patiënten met anemie die in verband wordt gebracht met kanker verminderen.

In gecontroleerde klinische onderzoeken heeft het gebruik van Nespo en andere erythropoëse stimulerende agentia (ESA's) aangetoond:

- een verkorte tijd tot tumorprogressie bij patiënten met gevorderde hoofd- en halskanker die radiotherapie ondergaan wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie hoger dan 14 g/dl (8,7 mmol/l) te bereiken. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- een verkorte algehele overlevingoverlevingstijd en toename van mortaliteit toegeschreven aan ziekteprogressie na 4 maanden bij patiënten met gemetastaseerde borstkanker die chemotherapie ontvangen, wanneer het middel wordt toegediend met als doel een hemoglobineconcentratie van 12 -14 g/dl (7,5 – 8,7 mmol/l) te bereiken.

- een verhoogd risico op overlijden wanneer het middel wordt toegediend om een hemoglobineconcentratie van 12 g/dl (7,5 mmol/l) te bereiken bij patiënten met actieve maligniteit die chemotherapie noch radiotherapie ontvangen. ESA's zijn niet geïndiceerd voor gebruik in deze patiëntengroep.

Gezien het bovenstaande, dient in sommige klinische situaties een bloedtransfusie de voorkeur te genieten voor de behandeling van anemie bij kankerpatiënten. De beslissing om te behandelen met recombinante erytropoëtines dient gebaseerd te zijn op een afweging van de voordelen tegenover de risico's in overleg met de patiënt en dient rekening te houden met de specifieke klinische context. De elementen die in deze evaluatie moeten worden overwogen, dienen het type en het stadium van de tumor, de graad van bloedarmoede, de levensverwachting, de omgeving waarin de patiënt wordt behandeld en de voorkeur van de patiënt (zie rubriek 5.1) te omvatten.

Als bij patiënten met solide tumoren of lymphoproliferatieve maligniteiten het hemoglobinegehalte boven de 12 g/dl (7,5 mmol/l) komt, dient de doseringsaanpassing zoals beschreven in rubriek 4.2 nauwkeurig te worden gevolgd om het potentiële risico op trombo-embolische voorvallen te minimaliseren. Het aantal bloedplaatjes en het hemoglobinegehalte dienen eveneens regelmatig te worden gecontroleerd.

## 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De tot op heden verkregen klinische resultaten wijzen niet op enige interactie van Nespo met andere stoffen. Echter, er bestaat eenmogelijkheid op een interactie met geneesmiddelen die in hoge mate worden gebonden aan rode bloedcellen bijvoorbeeld cyclosporine, tacrolimus. Indien darbepoetin alfa samen gegeven wordt met een van deze geneesmiddelen, dienen de bloedspiegels van deze geneesmiddelen gecontroleerd te worden en dient de dosering aangepast te worden wanneer de hemoglobineconcentratie stijgt.

## 4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar met betrekking tot zwangere vrouwen die blootgesteld zijn aan Nespo.

Dieronderzoeken wijzen niet op directe schadelijke effecten met betrekking tot de zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling.

Voorzichtigheid is geboden bij het voorschrijven aan zwangere vrouwen.

Aangezien er geen klinische ervaring is bij vrouwen die borstvoeding geven dient Nespo niet te worden toegediend aan vrouwen die borstvoeding geven. Wanneer de behandeling met Nespo absoluut is aangewezen, dienen vrouwen te stoppen met het geven van borstvoeding.

## 4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn met Nespo geen effecten waargenomen op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

## 4.8 Bijwerkingen

***Algemeen***

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gerapporteerd zijn ernstige allergische reacties waaronder anafylactische reactie, angioedeem, kortademigheid, huiduitslag en urticaria samengaand met darbepoetin alfa.

***Ervaring in klinisch onderzoek***

*Patiënten met chronische nierinsufficiëntie*

Gegevens afkomstig van gecontroleerde onderzoeken hadden betrekking op 1357 patiënten, 766 die Nespo kregen en 591 patiënten die r-HuEPO kregen. In de Nespo groep onderging 83 % dialyse en 17 % onderging geen dialyse.

De gerapporteerde pijn op de injectieplaats in onderzoeken waar Nespo subcutaan werd toegediend, werd toegeschreven aan de behandeling. Dit werd vaker vastgesteld dan met r-HuEPO. Ongemak op de injectieplaats was over het algemeen mild en van voorbijgaande aard en kwam voornamelijk voor na de eerste injectie.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MedDRA systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Hartaandoeningen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Hypertensie |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Soms (≥ 1/1.000, < 1/100) | Trombo-embolische voorvallen |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Patiënten met kanker***

Bijwerkingen werden bepaald gebaseerd op de samengevoegde data van zeven gerandomiseerde, dubbel-blinde, placebogecontroleerde studies met Nespo met in totaal 2112 patiënten (Nespo 1200, placebo 912). Patiënten met solide tumoren (b.v. van long, borst, colon of ovarium) en lymfoïde maligniteiten (b.v. lymfoom, multiple myeloom) hebben deelgenomen aan deze klinische studies.

Incidentie van bijwerkingen waarvan wordt verondersteld dat deze kunnen worden toegeschreven aan de behandeling met Nespo in gecontroleerde klinische onderzoeken zijn:

| **MEDdra systeem/orgaanklassen** | **Incidentie** | **Bijwerkingen** |
|---|---|---|
| Huid- en onderhuidaandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Huiduitslag, erytheem |
| Bloedvataandoeningen | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Trombo-embolische voorvallen waaronder pulmonair embolisme |
| Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen | Zeer vaak (≥ 1/10) | Oedeem |
| | Vaak (≥ 1/100, < 1/10) | Pijn op de injectieplaats |

***Postmarketing ervaring***

De volgende bijwerkingen zijn vastgesteld tijdens het gebruik van Nespo nadat het in de handel is gebracht:

- Erytrocytaire aplasie (PRCA). In geïsoleerde gevallen is door neutraliserende anti-erytropoëtine antilichamen gemedieerde erytrocytaire aplasie geassocieerd met Nespo behandeling gerapporteerd, voornamelijk in patiënten met chronische nierinsufficiëntie die subcutaan werden behandeld. In het geval dat de diagnose erytrocytaire aplasie wordt gesteld, moet de behandeling met Nespo worden gestaakt en dienen de patiënten niet te worden overgezet naar een ander recombinant erytropoëtisch eiwit (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Allergische reacties, waaronder anafylactische reactie, angioedeem, huiduitslag en urticaria.
- Convulsies.

### 4.9 Overdosering

De therapeutische marge van Nespo is zeer breed. Zelfs bij zeer hoge serumconcentraties werden geen symptomen van overdosis waargenomen.

In geval van polycythemie dient Nespo tijdelijk achterwege te worden gelaten (zie rubriek 4.2). Indien klinisch aangewezen mag flebotomie worden uitgevoerd.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geneesmiddel tegen anemie, ATC-code: B03XA02.

Humaan erytropoëtine is een endogeen glycoproteïne hormoon en de belangrijkste regulator van de erytropoëse via een specifieke interactie met de erytropoëtinereceptor op de erytroïde voorlopercellen in het beenmerg. Erytropoëtine wordt overwegend geproduceerd in en gereguleerd door de nieren onder invloed van veranderingen in de weefseloxygenatie. Bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie is de productie van endogeen erytropoëtine verminderd en de primaire oorzaak van de anemie is toe te schrijven aan een tekort aan erytropoëtine. Bij patiënten met kanker die chemotherapie toegediend kregen is de etiologie van anemie multifactorieel. Een tekort aan erytropoëtine en een afgenomen respons van erytroïde voorlopercellen op endogeen erytropoëtine dragen beide significant bij tot de anemie van deze patiënten.

Darbepoetin alfa stimuleert de erytropoëse via hetzelfde mechanisme als het endogene hormoon. Darbepoetin alfa heeft vijf N-gebonden koolhydraatketens, terwijl het endogene hormoon en recombinant humaan erytropoëtine (r-HuEPO) er drie hebben. De toegevoegde koolhydraatresidu's zijn moleculair niet verschillend van deze op het endogene hormoon. Door het hogere koolhydraatgehalte heeft darbepoetin alfa een langere eliminatiehalfwaardetijd dan r-HuEPO resulterend in een grotere *in vivo* activiteit. Ondanks deze moleculaire wijzigingen, behoudt darbepoetin alfa een zeer hoge specificiteit voor de erytropoëtinereceptor.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 314 patiënten met longkanker die platinum bevattende chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie ($p < 0,001$).

Klinische onderzoeken hebben aangetoond dat de effectiviteit van darbepoetin alfa vergelijkbaar is, wanneer toegediend als een enkele injectie eens per 3 weken, eens per 2 weken of eens per week, zonder een toename in de absolute dosisbehoefte.

De veiligheid en effectiviteit van toediening van Nespo eens per drie weken om de noodzaak van rode bloedceltransfusies te verminderen bij patienten die chemotherapie toegediend krijgen, werd onderzocht in een gerandomiseerde, dubbelblinde, multinationaal onderzoek. Dit onderzoek werd uitgevoerd bij 705 anemische patiënten met niet-myeloïde maligniteiten die multi-cyclische chemotherapie toegediend kregen. De patiënten werden gerandomiseerd om ofwel Nespo 500 µg eens per drie weken ofwel Nespo 2,25 µg/kg eens per week toegediend te krijgen. In beide groepen werd de dosis met 40% verminderd ten opzichte van de voorgaande dosis (bijv. tot 300 µg in de groep met

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

toediening eens per drie weken en tot 1,35 µg/kg in de groep met toediening eens per week) wanneer de hemoglobineconcentratie met meer dan 1 g/dl binnen een periode van 14 dagen steeg. In de groep met een toediening van eens per drie weken vereisten 72% van de patiënten een dosisverlaging. In de groep met een toediening van eens per week vereisten 75% van de patiënten een dosisverlaging. Dit onderzoek staaft dat toediening van 500 µg eens per drie weken vergelijkbaar is met toediening eens per week wat betreft de incidentie van patiënten die minstens één rode bloedceltransfusie van week 5 tot het einde van de behandelingsfase toegediend kregen.

In een prospectieve, gerandomiseerde dubbelblinde, placebo gecontroleerd onderzoek uitgevoerd bij 344 anemische patiënten met lymfoproliferatieve maligniteiten die chemotherapie toegediend kregen, was er een significante afname van de noodzaak tot transfusie en een verbetering van de hemoglobinerespons ($p < 0,001$).Verbetering van vermoeidheid zoals gemeten via de "functional assessment of cancer therapy-fatigue"(FACT-fatigue) schaal werd eveneens waargenomen.

Erytropoëtine is een groeifactor die hoofdzakelijk de productie van rode bloedcellen stimuleert. Erythropoëtinereceptoren kunnen tot expressie komen op het oppervlak van diverse soorten tumorcellen.

Overleving en tumorprogressie zijn tijdens vijf grote gecontroleerde onderzoeken onderzocht waarbij in totaal 2833 patiënten betrokken waren, onderzoek. Het betreft vier dubbelblinde placebogecontroleerde onderzoeken en één open-label studieonderzoek. Twee van de onderzoeken includeerden patiënten die met chemotherapie werden behandeld. Tijdens twee onderzoeken was de streefwaarde van de hemoglobineconcentratie > 13 g/dl; tijdens de drie andere onderzoeken was deze 12-14 g/dl. Tijdens het open-label studieonderzoek kon geen verschil worden vastgesteld in algehele overleving tussen patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine en de controlegroep. Tijdens de vier placebogecontroleerde onderzoeken varieerden de gevarenratio's voor algehele overleving tussen 1,25 en 2,47 in het voordeel van de controlegroep. Deze studiesDit onderzoeks hebben een consistent onverklaarbare statistisch significante toename van mortaliteit aangetoond bij patiënten met anemie geassocieerd met verschillende veel voorkomende kankertypes die recombinant humaan erytropoëtine kregen, vergeleken met de controlegroep. Het algehele effect op overleving tijdens de onderzoeken kon niet voldoende worden verklaard door verschillen in de incidentie van trombose en hieraan gerelateerde complicaties tussen patiënten die recombinant humaan erytropoëtine kregen en de controlegroep.

Tevens is een systematische analyse uitgevoerd waarbij meer dan 9000 kankerpatiënten deelnamen aan 57 klinische onderzoeken. Meta-analyses van algehele overlevingsdata toonden een schatting van de gevarenratio van 1,08 in het voordeel van de controlegroep aan (95% CI: 0,99; 1,18; 42 onderzoeken en 8167 patiënten).

Bij patiënten behandeld met recombinant humaan erytropoëtine werd een verhoogd relatief risico op trombo-embolische voorvallen (RR 1,67; 95% CI: 1,35, 2,06; 35 onderzoeken en 6769 patiënten) waargenomen. Er is daarom consistent bewijsmateriaal dat suggereert dat bij behandeling van kankerpatiënten met recombinant humaan erytropoëtine significante schadelijke effecten kunnen optreden. De mate waarin deze resultaten van toepassing zijn op het toedienen van recombinant erytropoëtine aan patiënten met kanker die worden behandeld met chemotherapie, om hemoglobineconcentraties van minder dan 13 g/dl te bereiken, is onduidelijk omdat in de bekeken data weinig patiënten met deze kenmerken geïncludeerd waren.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Door het hogere koolhydraatgehalte blijft de concentratie in het bloed van darbepoetin alfa langer boven de minimale concentratie nodig om de erytropoëse te stimuleren, in vergelijking met de equivalente molaire dosis van r-HuEPO. Darbepoetin alfa kan daardoor minder frequent toegediend worden om dezelfde biologische respons te bereiken.

***Patiënten met chronische nierinsufficiëntie***

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd klinisch bestudeerd bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie na intraveneuze en na subcutane toediening. De eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa is 21 uur (Standaarddeviatie (SD) 7,5) bij intraveneuze toediening.De klaring van darbepoetin alfa is 1,9 ml/uur/kg (SD 0,56) en het distributievolume (Vd) is ongeveer gelijk aan het plasmavolume (50 ml/kg). De biologische beschikbaarheid is 37% bij subcutane toediening. Na subcutane toediening over een doseringsgebied van 0,6 tot 2,1 µg/kg eens per maand was de eliminatiehalfwaardetijd 73 uur (SD 24). De langere eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa bij subcutane toediening vergeleken met deze bij intraveneuze toediening is toe te schrijven aan subcutane absorptie kinetiek. In klinische onderzoeken werd een minimale accumulatie waargenomen bij beide toedieningswegen. In preklinische onderzoeken bleek dat de renale klaring minimaal is (tot 2% van de totale klaring) en geen invloed heeft op de serumhalfwaardetijd.

Gegevens van 809 patiënten, die Nespo toegediend hebben gekregen in Europese klinische onderzoeken, werden geanalyseerd om de dosis vast te stellen nodig om de hemoglobineconcentratie op de streefwaarde te houden. Er werd geen verschil waargenomen tussen intraveneuze en subcutane wekelijks toegediende dosis.

De farmacokinetiek van darbepoetin alfa werd bestudeerd bij kinderen (3 tot 16 jaar) met chronische nierinsufficiëntie die al dan niet dialyse ondergingen. Het farmacokinetisch profiel werd bepaald voor periodes van monsterafname tot 1 week (168 uur) na een enkelvoudige subcutane of intraveneuze dosis. Uit een vergelijking met de farmacokinetische gegevens van volwassenen met chronische nierinsufficiëntie over eenzelfde periode van monsterafname is gebleken dat de farmacokinetiek van darbepoetin alfa vergelijkbaar is tussen kinderen en volwassenen. Na intraveneuze toediening werd tussen kinderen en volwassenen een verschil in oppervlakte onder de curve van tijdstip 0 tot oneindig (AUC[0-∞]) van ongeveer 25% vastgesteld. Dit verschil was echter kleiner dan het tweevoudige bereik van AUC[0-∞] dat bepaald werd bij kinderen. Na subcutane toediening was de AUC(0-∞) vergelijkbaar bij volwassenen en kinderen. Ook de halfwaardetijd zowel na intraveneuze als na subcutane toediening was vergelijkbaar tussen volwassenen en kinderen met chronische nierinsufficiëntie.

***Patiënten met kanker die chemotherapie toegediend krijgen***

Na subcutane toediening van 2,25 µg/kg darbepoetin alfa aan volwassen patiënten met kanker, werd gemiddeld na een tijd van 91 uur (SD 19,7) een gemiddelde piekconcentratie bereikt van 10,6 ng/ml (SD 5,9). Deze parameters waren dosislineair over een breed doseringsgebied (0,5 tot 8 µg/kg éénmaal per week en 3 tot 9 µg/kg éénmaal per 2 weken). De farmacokinetische parameters veranderden niet bij veelvuldige toediening gedurende 12 weken (dosering elke week of elke 2 weken). Naarmate de steady state werd genaderd was er een verwachte, matige (< 2 maal) stijging van de serumconcentratie doch geen onverwachte accumulatie na herhaalde toediening. Bij patiënten met een chemotherapie geïnduceerde anemie die behandeld werden met 6,75 µg/kg darbepoetin alfa eens per 3 weken subcutaan toegediend, werd een farmacokinetisch onderzoek uitgevoerd waardoor een volledige karakterisering van de eliminatiehalfwaardetijd van darbepoetin alfa werd toegelaten. In Dit onderzoek was de gemiddelde (SD) eliminatiehalfwaardetijd 74 (SD 27) uur.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In alle onderzoeken bij ratten en honden induceerde Nespo een uitgesproken toename van de hemoglobineconcentratie, de hematocriet, het aantal rode bloedcellen en reticulocyten, hetgeen overeenkwam met de te verwachten farmacologische effecten. Bijwerkingen bij zeer hoge doses werden alle beschouwd als zijnde gerelateerd aan een toegenomen farmacologisch effect (gedaalde weefselperfusie door een verhoogde bloedviscositeit). Deze omvatten myelofibrose en milthypertrofie als ook een verbreding van het ECG-QRS complex bij honden maar er werd geen dysritmie en geen effect op het QT interval geobserveerd.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo vertoonde geen enkel genotoxisch potentieel, noch had het enig effect op de proliferatie van niet hematologische cellen *in vitro* of *in vivo*. In de chronische toxiciteitsonderzoeken werden in geen enkel weefseltype carcinogene of onverwachte mitogene reacties waargenomen. Het carcinogeen potentieel van darbepoetin alfa werd niet geëvalueerd in lange-termijn dieronderzoeken.

Onderzoeken uitgevoerd bij ratten en konijnen toonden geen klinisch relevante aanwijzingen voor schadelijke effecten met betrekking tot zwangerschap, de embryonale/foetale ontwikkeling, de bevalling of de postnatale ontwikkeling aan. Placentaire overdracht was minimaal. Geen verandering van fertiliteit werd waargenomen.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Monobasisch natriumfosfaat
Dibasisch natriumfosfaat
Natriumchloride
Polysorbaat 80
Water voor injectie

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

In verband met het ontbreken van onderzoek naar onverenigbaarheden, dient Nespo niet gemengd of tezamen met andere geneesmiddelen via een infuus te worden toegediend.

### 6.3 Houdbaarheid

2 jaar.

### 6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.
Bewaar container in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Voor ambulant gebruik mag Nespo éénmaal uit de koelkast gehaald worden voor een éénmalige periode van maximaal zeven dagen bij kamertemperatuur (tot 25°C). Wanneer een spuit eenmaal uit de koelkast is gehaald en kamertemperatuur (tot 25°C) heeft bereikt, dient deze ofwel binnen zeven dagen te worden gebruikt ofwel te worden vernietigd.

### 6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Verpakking met één of vier voorgevulde pen(nen) van een 500 µg Nespo oplossing voor injectie in 1 ml (500 µg/ml)

De spuiten die zich in de pen bevinden zijn gemaakt van type 1 glas met roestvrijstalen 27 gauge naalden. De naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat droog natuurlijk rubber (een derivaat van latex). Zie rubriek 4.4.

Het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten op de markt worden gebracht.

### 6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Het karton bevat een bijsluiter met de volledige instructies voor gebruik en hantering.

De Nespo (SureClick) voorgevulde pen levert de volledige dosis van elke presentatie af.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo is een steriel product zonder conserveermiddel. Dien niet meer dan één dosis per pen toe. Elke pen dient éénmalig gebruikt te worden. Enig resterend geneesmiddel in de voorgevulde pen dient te worden weggegooid.

Vóór toediening dient de Nespo oplossing onderzocht te worden op zichtbare deeltjes. Alleen oplossingen die kleurloos, helder of licht opaalachtig zijn mogen geïnjecteerd worden. Niet schudden. Laat de voorgevulde pen op kamertemperatuur komen alvorens te injecteren.

Wissel de injectieplaatsen af om ongemak op de plaats van injectie te vermijden.

Alle ongebruikte producten of afvalmaterialen dienen te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## 7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/056 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/068 Doos met 4 pennen

## 9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eersteverlenging van de vergunning: 8 juni 2001
Datum van hernieuwing: 19 mei 2006

## 10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit product is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE II**

**A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

**B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## A. FABRIKANTEN VAN HET BIOLOGISCH WERKZAME BESTANDDEEL EN HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR DE VERVAARDIGING VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van het biologisch werkzame bestanddeel

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Nederland

## B. VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN OPGELEGD AAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN TEN AANZIEN VAN DE AFLEVERING EN HET GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (Zie bijlage I: samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

- **VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

Niet van toepassing.

- **ANDERE VOORWAARDEN**

Farmacovigilantiesysteem

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen moet ervoor zorgen dat het farmacovigilantiesysteem, zoals dat in versie 3.0 wordt beschreven in Module 1.8.1. van de Marketing Authorisation Application, aanwezig en functionerend is voordat en terwijl het product op de markt is.

Risicomanagementprogramma (Risk Management Plan)

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen verbindt er zich toe de onderzoeken en bijkomende farmacovigilantie activiteiten uit te voeren zoals beschreven in het farmacovigilantieplan, zoals overeengekomen in versie 1 (20 april 2007) van het Risicomanagementprogramma in Module 1.8.2 van de aanvraag voor de vergunning voor het in de handel brengen en alle daaropvolgende aanpassingen van het RMP die worden overeengekomen met de CHMP.

Zoals vereist volgens de "CHMP Guideline on Risk Management Systems for medicinal products for human use", dient de aangepaste RMP te worden ingediend tegelijkertijd met de indiening van het volgende periodiek veiligheidsverslag (PSUR).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bovendien dient een aangepaste RMP te worden ingediend

- Wanneer nieuwe gegevens beschikbaar zijn die een impact kunnen hebben op de huidige veiligheidsspecificaties, het farmacovigilantieplan of de risico reducerende maatregelen
- Binnen de 60 dagen na het bereiken van een belangrijke (farmacovigilantie of risico reductie)
- mijlpaal op verzoek van de EMEA.

PSURs

Gedurende de eerste twee jaar na goedkeuring van de uitbreiding van indicatie van Nespo bij kinderen in chronische nierinsufficiëntie dienen om de 6 maanden pediatrie-specifieke PSURs bij de autoriteiten worden ingediend.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJLAGE III**

**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**A. ETIKETTERING**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 10 microgram darbepoetin alfa (25 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/001 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/002 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 10 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,4ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 10 microgram darbepoetin alfa (25 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/033

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 10 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,4 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,375 ml voorgevulde spuit bevat 15 microgram darbepoetin alfa (40 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/003 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/004 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 15 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,375 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,375 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,375 ml voorgevulde spuit bevat 15 microgram darbepoetin alfa (40 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/034

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 15 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,375 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 20 microgram darbepoetin alfa (40 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/005 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/006 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 20 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,5ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 20 microgram darbepoetin alfa (40 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/035

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 20 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 30 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/007 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/008 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 30 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,3ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,3 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 30 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/036

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 30 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,3 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 40 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/009 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/010 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 40 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,4ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 40 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/037

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 40 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,4 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 50 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/011 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/012 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 50 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,5 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 50 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/038

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 50 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 60 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/013 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/014 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 60 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,3 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,3 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 60 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/039

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 60 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,3 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 80 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C). Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/015 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/016 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 80 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,4 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,4 ml voorgevulde spuit bevat 80 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml)

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/040

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 80 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,4 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 100 microgram
oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 100 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/017 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/018 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 100 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,5 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde spuit bevat 100 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/041

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 100 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 130 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,65 ml voorgevulde spuit bevat 130 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/069 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/070 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 130 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,65 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,65 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 130 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,65 ml voorgevulde spuit bevat 130 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/071

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 130 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,65 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 150 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/019 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/020 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 150 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,3 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,3 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde spuit bevat 150 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/042

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 150 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,3 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 0,6 ml voorgevulde spuit bevat 300 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/021 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/022 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT (300 µg)**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 300 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
0,6 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,6 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,6 ml voorgevulde spuit bevat 300 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/043

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 300 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,6 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTERVERPAKKING**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 1 ml voorgevulde spuit bevat 500 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik
4 voorgevulde spuiten voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/031 doos met 1 spuit
EU/1/01/184/032 doos met 4 spuiten

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**
**BLISTERVERPAKKING MET VOORGEVULDE SPUIT**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 500 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Dompé

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. OVERIGE**

IV/SC
1 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTERVERPAKKING (500 µg)**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 1 ml voorgevulde spuit bevat 500 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/044

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE SPUIT NIET IN BLISTER**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 500 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 1 ml flacon bevat 15 microgram darbepoetin alfa.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 flacon voor eenmalig gebruik
4 flacons voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/023 doos met 1 flacon
EU/1/01/184/024 doos met 4 flacons

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 15 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET FLACON**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 25 microgram oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 1 ml flacon bevat 25 microgram darbepoetin alfa.

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon voor eenmalig gebruik
4 flacons voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/025 doos met 1 flacon
EU/1/01/184/026 doos met 4 flacons

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL FLACON**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 25 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

## GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD
## DOOS MET FLACON

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 1 ml flacon bevat 40 microgram darbepoetin alfa.

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 flacon voor eenmalig gebruik
4 flacons voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/027 doos met 1 flacon
EU/1/01/184/028 doos met 4 flacons

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 40 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET FLACON**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een flacon
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 1 ml flacon bevat 60 microgram darbepoetin alfa.

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 flacon voor eenmalig gebruik
4 flacons voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus of subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/029 doos met 1 flacon
EU/1/01/184/030 doos met 4 flacons

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL FLACON**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 60 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
IV/SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,4 ml voorgevulde pen bevat 10 microgram darbepoetin alfa (40 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/045 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/057 Doos met 4 pennen

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 10 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,4 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,375 ml voorgevulde pen bevat 15 microgram darbepoetin alfa (40 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/046 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/058 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 15 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,375 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde pen bevat 20 microgram darbepoetin alfa (40 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/047 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/059 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 20 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde pen bevat 30 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/048 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/060 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 30 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,3 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,4 ml voorgevulde pen bevat 40 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/049 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/061 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 40 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,4 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde pen bevat 50 microgram darbepoetin alfa (100 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/050 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/062 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 50 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,5 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde pen bevat 60 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruikDeze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/051 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/063 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 60 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,3 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 0,4 ml voorgevulde pen bevat 80 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/052 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/064 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 80 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,4 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,5 ml voorgevulde pen bevat 100 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/053 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/065 Doos met 4 pennen

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 100 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 130 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 0,65 ml voorgevulde pen bevat 130 microgram darbepoetin alfa (200 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## 11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

## 12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/01/184/072 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/073 Doos met 4 pennen

## 13. PARTIJNUMMER

Lot:

## 14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

## 15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

## 16 INFORMATIE IN BRAILLE

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Nespo 130 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

## 2. WIJZE VAN TOEDIENING

## 3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 4. PARTIJNUMMER

Lot:

## 5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,65 ml

## 6. OVERIGE

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 0,3 ml voorgevulde pen bevat 150 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/054 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/066 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 150 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,3 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Nespo 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke 0,6 ml voorgevulde pen bevat 300 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/055 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/067 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 300 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

0,6 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:**
**DOOS MET VOORGEVULDE PEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nespo 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Darbepoetin alfa

## 2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke 1 ml voorgevulde pen bevat 500 microgram darbepoetin alfa (500 microgram/ml).

## 3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80, water voor injectie.

## 4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

SureClick x 1
1 voorgevulde pen voor eenmalig gebruik
Deze doos bevat 1 voorgevulde pen, die onderdeel uitmaakt van een doos met 4 voorgevulde pennen
SureClick x 4
4 voorgevulde pennen voor eenmalig gebruik

## 5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor subcutaan gebruik
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

## 6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

## 7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

## 8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP.:

## 9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

## 10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/01/184/056 Doos met 1 pen
EU/1/01/184/068 Doos met 4 pennen

**13. PARTIJNUMMER**

Lot:

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**
**LABEL VOORGEVULDE PEN**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Nespo 500 µg injectievloeistof
Darbepoetin alfa
SC

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.:

**4. PARTIJNUMMER**

Lot:

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

1 ml

**6. OVERIGE**

Dompé Biotec S.p.A.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**B. BIJSLUITER**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

**Nespo 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 130 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
**Nespo 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit**
darbepoetin alfa

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.

Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

**In deze bijsluiter:**


1. Wat is Nespo en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Nespo gebruikt
3. Hoe wordt Nespo gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Nespo
6. Aanvullende informatie
7. Instructies voor injectie met de Nespo voorgevulde spuit


## 1. WAT IS NESPO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Uw arts heeft u Nespo (een product tegen bloedarmoede of anemie) voorgeschreven om uw bloedarmoede te behandelen. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als het bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat waarbij de symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid kunnen zijn.

Nespo werkt op exact dezelfde manier als het natuurlijk voorkomende hormoon erytropoëtine. Erytropoëtine wordt geproduceerd in de nieren en zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Nespo is darbepoetin alfa, geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster(CHO-K1).

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Indien u chronisch nierfalen heeft**

Nespo wordt gebruikt om symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) te behandelen bij volwassenen en kinderen. In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het natuurlijk voorkomende hormoon erytropoëtine wat vaak anemie kan veroorzaken.

Omdat het lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. De normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Nespo om de anemie te behandelen.

**Indien u chemotherapie toegediend krijgt**

Nespo wordt gebruikt om symptomatische anemie te behandelen bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

Eén van de belangrijke bijwerkingen van chemotherapie is dat het beenmerg wordt verhinderd om voldoende bloedcellen te produceren. In het begin lijkt het alsof het alleen de witte bloedcellen betreft. Dit komt omdat rode bloedcellen een veel langere levensduur hebben. Tegen het einde van de kuur met chemotherapie, in het bijzonder als u veel chemotherapie heeft gehad, kan het aantal rode bloedcellen afnemen waardoor u anemisch wordt.

## 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U NESPO GEBRUIKT

**Gebruik Nespo niet:**

- als er bij u is vastgesteld dat u hoge bloeddruk heeft die niet onder controle is met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts; of
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Nespo.

**Wees extra voorzichtig met Nespo**

Informeer uw arts indien u lijdt of heeft geleden aan:

- hoge bloeddruk die onder controle is met geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen);
- convulsies (toevallen of stuipen);
- leveraandoeningen;
- duidelijk ontbreken van effect op geneesmiddelen voor de behandeling van anemie of
- een allergie voor latex (de naaldbeschermer van de voorgevulde spuit bevat een derivaat van latex).

**Bijzondere waarschuwingen**

- Indien u symptomen van ongewone vermoeidheid en gebrek aan energie ervaart, kan dat betekenen dat u eerytrocytaire aplasie (PRCA) heeft. Dat werd gerapporteerd bij patiënten. PRCA betekent dat het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

wat ernstige anemie veroorzaakt. Indien u deze symptomen heeft, dient u contact op te nemen met uw arts die de meest geschikte therapie zal bepalen om uw anemie te behandelen. Uw arts dient uw hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl proberen te houden.

- Indien u chronische nierinsufficiëntie heeft, bestaat er een verhoogd risico op ernstige problemen met uw hart of bloedvaten (cardiovasculaire voorvallen) indien uw hemoglobineconcentratie te hoog wordt gehouden.

- Indien u een patiënt met kanker bent, dient u zich ervan bewust te zijn dat Nespo kan optreden als een groeifactor voor bloedcellen en in bepaalde omstandigheden een negatieve impact kan hebben op uw kanker. Afhankelijk van uw individuele situatie kan een bloedtransfusie verkieslijk zijn. Overleg dit met uw arts.

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

**Gebruik met andere geneesmiddelen**

Het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op de geneesmiddelen cyclosporine en tacrolimus. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u één van deze geneesmiddelen gebruikt.

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

**Gebruik van Nespo met voedsel en drank**

Voedsel en drank hebben geen invloed op Nespo.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Nespo werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;

- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Nespo gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Nespo zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

## 3. HOE WORDT NESPO GEBRUIKT

Op basis van een bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Nespo nodig heeft omdat uw hemoglobineconcentratie 10 g/dl of lager is. Uw arts zal u vertellen hoe veel en hoe vaak u Nespo dient te gebruiken om een hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl te houden. Dit kan verschillen naargelang u een volwassene of een kind bent.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Zelf Nespo injecteren**

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is om Nespo zelf of door een verzorger te (laten) injecteren. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal u tonen hoe u zichzelf kunt injecteren met de voorgevulde spuit. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. **Injecteer Nespo nooit zelf in een ader**.

**Indien u chronisch nierfalen heeft**

Nespo wordt toegediend als één enkele injectie, éénmaal per week, éénmaal per 2 weken of éénmaal per maand ofwel onder de huid (subcutaan) of in een ader (intraveneus).

Om uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosering Nespo per kilogram lichaamsgewicht zijn:
- 0,75 microgram éénmaal per 2 weken, of
- 0,45 microgram éénmaal per week.

Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden. Uw arts zal u informeren over eventuele dosiswijzigingen.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, vooral in het begyan uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onder de huid, of in een ader). Indien dit wijzigt, zal u met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erytropoëtine geproduceerd door gentechnologie) in Nespo te veranderen, zal een keuze worden gemaakt voor wekelijkse of tweewekelijkse toediening van Nespo. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO maar uw arts zal u aangeven hoeveel u dient te gebruiken en wanneer. Indien nodig zal de dosis aangepast worden.

**Indien u chemotherapie toegediend krijgt**

Nespo wordt toegediend als één enkele injectie éénmaal per week of éénmaal per 3 weken onder de huid.

Om de anemie te corrigeren is de aanvangsdosering
- 500 microgram éénmaal per 3 weken (6,75 microgram Nespo per kilogram lichaamsgewicht), of
- 2,25 microgram (éénmaal per week) Nespo per kilogram lichaamsgewicht.

Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om te meten hoe de anemie reageert en zal de dosis indien nodig aanpassen. De behandeling zal tot 4 weken na het einde van de chemotherapie worden voortgezet. Uw arts zal u exact vertellen wanneer u dient te stoppen met het gebruiken van Nespo.
In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

**Wat u moet doen als u meer van Nespo heeft gebruikt dan u zou mogen**

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Nespo gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Nespo te gebruiken**

Neem contact op met uw arts als u een dosis Nespo vergeten hebt om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

## 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Nespo bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn ervaren bij sommige patienten die Nespo gebruikten:

**Zeer vaak (waargenomen bij meer dan 10 op de 100 personen)**

- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Vochtophoping (oedeem)

**Vaak (waargenomen bij meer dan 1 op de 100 personen)**

- Bloedstolsels (trombose)
- Pijn rond de injectieplaats
- Uitslag en/of roodheid van de huid

**Zelden (waargenomen bij meer dan 1 op de 10.000 personen)**

Ernstige allergische reacties waaronder:
- Acuut levensbedreigende allergische reacties (anafylaxis)
- Het opzwellen van het gezicht, lippen, mond, tong of keel waardoor het lastig is om te slikken of adem te halen (angioedeem)
- Kortademigheid (dyspnoe)
- Huiduitslag
- Galbulten, netelroos (urticaria)

**Zeer zelden (waargenomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen)**

- Erytrocytaire aplasie (PRCA) – (anemie, ongewone vermoeidheid, gebrek aan energie)

Convuslies (toevallen en stuipen) zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Nespo.

Wanneer er bij u één van deze bijwerkingen optreedt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U NESPO

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden. Bewaar in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Gebruik Nespo niet als u denkt dat het ingevroren is geweest.

Wanneer uw spuit uit de koelkast is gehaald en ongeveer 30 minuten voor injectie op kamertemperatuur heeft gelegen, dient deze binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gebruik Nespo niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en het etiket na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

**Wat bevat Nespo**

Nespo is beschikbaar in een voorgevulde spuit die 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 of 500 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

**Hoe ziet Nespo er uit en wat is de inhoud van de verpakking**

Nespo is een heldere, kleurloze of licht parelkleurige vloeistof. Indien het troebel is of deeltjes bevat, dient u het niet te gebruiken.

Nespo is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 4 voorgevulde spuiten (mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht). De spuiten zijn verkrijgbaar in blisterverpakking (1 resp. 4 stuks) of in niet-geblisterde verpakking (uitsluitend per stuk).

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:**
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italië

**Fabrikant:**
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in Februari 2008.**Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

---

## 7. INSTRUCTIES VOOR INJECTIE MET DE NESPO VOORGEVULDE SPUIT

Deze rubriek bevat informatie over hoe uzelf een injectieinjectie Nespo toe te dienen. Het is belangrijk dat u niet probeert uzelf te injecteren tot uw arts, verpleegkundige of apotheker u dit heeft geleerd. Als u vragen heeft over het toedienen van de injectie, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Hoe gebruikt uu of de persoon die uu injecteert de Nespo voorgevulde spuit?**

Uw arts heeft u een Nespo voorgevulde spuit voor injectie in het weefsel net onder de huid voorgeschreven. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal u vertellen hoeveel Nespo u nodig heeft en hoe frequent het moet worden toegediend.

**Benodigdheden:**

Om uzelf een injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe Nespo voorgevulde spuit; en
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

**Wat moet ik doen voordat ik mezelf onder de huid een injectie met Nespo kan toedienen?**

1. Haal de voorgevulde spuit Nespo uit de koelkast. Leg de voorgevulde spuit ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur. Dit zorgt voor een comfortabelere injectie. Warm Nespo op geen enkele andere manier op (bijvoorbeeld niet opwarmen in een magnetron of in heet water). Stel verder de spuit niet bloot aan direct zonlicht.

2. De voorgevulde spuit niet schudden.

3. Verwijder het omhulsel van de spuit **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.

4. Ga na of het de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.

5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde spuit (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.

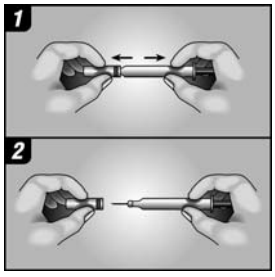
6. Controleer hoe Nespo er uitziet. Het moet een heldere, kleurloze of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.

7**Uw handen goed wassen.**

8. Een comfortabele, goed verlichte schone plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik houden.

**Hoe bereid ik mijn Nespo-injectie voor?**

Voordat u Nespo injecteert, moet u het volgende doen:



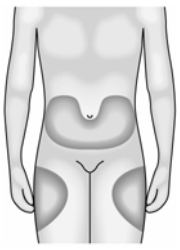

1. Trek voorzichtig het omhulsel van de naald zonder te draaien om te voorkomen dat de naald buigt, zoals getoond in figuur 1 en 2.

2. De naald niet aanraken en de zuiger niet induwen.

3. U kan een kleine luchtbel waarnemen in de voorgevulde spuit. U hoeft deze luchtbel niet te verwijderen voor het injecteren. Het is ongevaarlijk de oplossing met de luchtbelin te spuiten.

4. De voorgevulde spuit is nu klaar voor gebruik.

**Waar moet ik de injectie toedienen?**



De beste plaatsen om uzelf te injecteren, zijnhet bovendeel van de dijen en de onderbuik. Als u door iemand anders wordt geïnjecteerd, kan ook de achterzijde van uw bovenarmen gebruikt worden.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Indien u bemerkt dat het gebied rood of gezwollen is , kunt u vanvan injectieplaats veranderen

**Hoe dien ik mijn injectie toe?**

1. Desinfecteer uw huid met een alcoholdoekje en neem de huid (zonder erin te knijpen) tussen duim en wijsvinger.

2. Breng de naald volledig in de huid zoals gedemonstreerd door de verpleegkundige of de arts.

3. Trek voorzichtig aan de zuiger om te controleren of u geen bloedvat heeft aangeprikt. Als u bloed ziet in de spuit, moet u de spuit terugtrekken en op een andere plaats opnieuw inbrengen.

4. Druk op de zuiger met een langzame constante druk, waarbij u de huid vasthoudt, totdat de spuit leeg is.

5. Verwijder de spuit en laat de huid los.

6. Indien u een druppel bloed opmerkt, kunt u deze voorzichtig wegdeppen met een watje of een tissue. Wrijf niet over de injectieplaats. Indien nodig, kunt u de injectieplaats met een pleister bedekken.

7. Gebruik elke spuit slechts voor één enkele injectie. De resterende vloeistof Nespo in de spuit mag niet worden gebruikt

**Denk eraan**

Als u problemen heeft, aarzel dan niet om hulp en advies te vragen aan uw arts of verpleegkundige.

**Verwijdering van de gebruikte spuiten**

- Plaats het omhulsel niet terug op de gebruikte naalden omdat u zichzelf daarbij per ongeluk kunt prikken.
- Gebruikte spuiten buiten het bereik en zicht van kinderen houden.
- De gebruikte spuiten dienen weggegooid te worden in overeenstemming met de lokale wetgeving. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

**Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een flacon**
**Nespo 25 microgram oplossing voor injectie in een flacon**
**Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een flacon**
**Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een flacon**
darbepoetin alfa

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.

Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

**In deze bijsluiter:**


1. Wat is Nespo en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Nespo gebruikt
3. Hoe wordt Nespo gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Nespo
6. Aanvullende informatie


## 1. WAT IS NESPO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Uw arts heeft u Nespo (een product tegen bloedarmoede of anemie) voorgeschreven om uw bloedarmoede te behandelen. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als het bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat waarbij de symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid kunnen zijn.

Nespo werkt op exact dezelfde manier als het natuurlijk voorkomende hormoon erytropoëtine. Erytropoëtine wordt geproduceerd in de nieren en zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Nespo is darbepoetin alfa, geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster(CHO-K1).

**Indien u chronisch nierfalen heeft**

Nespo wordt gebruikt om symptomatische anemie ten gevolge van chronische nierinsufficiëntie (nierfalen) te behandelen bij volwassenen en kinderen. In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het natuurlijk voorkomende hormoon erytropoëtine wat vaak anemie kan veroorzaken.

Omdat het lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. De normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Nespo om de anemie te behandelen.

**Indien u chemotherapie toegediend krijgt**

Nespo wordt gebruikt om symptomatische anemie te behandelen bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Een van de belangrijke bijwerkingen van chemotherapie is dat het beenmerg wordt verhinderd om voldoende bloedcellen te produceren. In het begin lijkt het alsof het alleen de witte bloedcellen betreft. Dit komt omdat rode bloedcellen een veel langere levensduur hebben. Tegen het einde van de kuur met chemotherapie, in het bijzonder als u veel chemotherapie heeft gehad, kan het aantal rode bloedcellen afnemen waardoor u anemisch wordt.

## 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U NESPO GEBRUIKT

**Gebruik Nespo niet:**

- als er bij u is vastgesteld dat u hoge bloeddruk heeft die niet onder controle is met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts; of
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Nespo.

**Wees extra voorzichtig met Nespo**

Informeer uw arts indien u lijdt of heeft geledenaan:

- hoge bloeddruk heeft die onder controle is met geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen);
- convulsies (toevallen of stuipen);
- leveraandoeningen; of
- duidelijk ontbreken van effect op geneesmiddelen voor de behandeling van anemie.

**Bijzondere waarschuwingen**

- Indien u symptomen van ongewone vermoeidheid en gebrek aan energie ervaart, kan dat betekenen dat u erytrocytaire aplasie (PRCA) heeft. Dat werd gerapporteerd bij patiënten. PRCA betekent dat het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd wat ernstige anemie veroorzaakt. Indien u deze symptomen heeft, dient u contact op te nemen met uw arts te contacteren die de meest geschikte therapie zal bepalen om uw anemie te behandelen.
- Uw arts dient uw hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl proberen te houden.
- Indien u chronische nierinsufficiëntie heeft, bestaat er een verhoogd risico op ernstige problemen met uw hart of bloedvaten (cardiovasculaire voorvallen) indien uw hemoglobineconcentratie te hoog wordt gehouden.
- Indien u een patiënt met kanker bent, dient u zich ervan bewust te zijn dat Nespo kan optreden als een groeifactor voor bloedcellen en in bepaalde omstandigheden een negatieve impact kan hebben op uw kanker. Afhankelijk van uw individuele situatie kan een bloedtransfusie verkieslijk zijn. Overleg dit met uw arts.
- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Gebruik met andere geneesmiddelen**

Het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan echter effect hebben op de geneesmiddelen cyclosporine en tacrolimus. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

**Gebruik van Nespo met voedsel en drank**

Voedsel en drank hebben geen invloed op Nespo.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Nespo werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;
- denkt dat u zwanger bent; of
- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Nespo gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Nespo zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

## 3. HOE WORDT NESPO GEBRUIKT

Op basis van bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Nespo nodig heeft omdat uw hemoglobineconcentratie 10 g/dl of lager is. Uw arts zal u vertellen hoe veel en hoe vaak u Nespo dient te gebruiken om een hemoblobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl te houden. DDit kan verschillen naargelang u een volwassene of een kind bent.

**Zelf Nespo injecteren**

Uw arts kan beslissen dat het voor u het beste is om Nespo zelf of door een verzorger te (laten) injecteren. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal u tonen hoe u zichzelf kunt injecteren met de voorgevulde spuit. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. **Injecteer Nespo nooit zelf in een ader**.

**Indien u chronisch nierfalen heeft**

Nespo wordt toegediend als één enkele injectie, éénmaal per week, éénmaal per 2 weken of éénmaal per maand ofwel onder de huid (subcutaan) of in een ader (intraveneus).

Om uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosering Nespo per kilogram lichaamsgewicht zijn:
- 0,75 microgram éénmaal per 2 weken, of
- 0,45 microgram éénmaal per week .

Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden. Uw arts zal u informeren over eventuele dosiswijzigingen.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, vooral in het begvan uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (hetzij onder de huid, of in een ader). Indien dit wijzigt, zal u de met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erytropoëtine geproduceerd door gentechnologie) in Nespo te veranderen, zal een keuze worden gemaakt voor wekelijkse of tweewekelijkse toediening van Nespo. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO, maar uw arts zal u aangeven hoeveel u dient te gebruiken, en wanneer. Indien nodig zal de dosis aangepast worden.

**Indien u chemotherapie toegediend krijgt**

Nespo wordt toegediend als één enkele injectie éénmaal per week of éénmaal per 3 weken onder de huid.

Om de anemie te corrigeren is de aanvangsdosering
- 500 microgram éénmaal per 3weken (6,75 microgram Nespo per kilogram lichaamsgewicht, of
- 2,25 microgram éénmaal per week Nespo per kilogram lichaamsgewicht.

Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om te meten hoe de anemie reageert en zal de dosis indien nodig aanpassen. De behandeling zal tot 4 weken na het einde van de chemotherapie worden voortgezet. Uw arts zal u exact vertellen wanneer u dient te stoppen met het gebruiken van Nespo.
In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

**Wat u moet doen als u meer van Nespo heeft gebruikt dan u zou mogen**

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Nespo gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Nespo te gebruiken**

Neem contact op met uw arts als u een dosis Nespo vergeten hebt om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

## 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Nespo bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn ervaren bij sommige patienten die Nespo gebruikten:

**Zeer vaak (waargenomen bij meer dan 10 op de 100 personen)**

- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Vochtophoping (oedeem)

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Vaak (waargenomen bij meer dan 1 op de 100 personen)**

- Bloedstolsels (trombose)
- Pijn rond de injectieplaats
- Uitslag en/of roodheid van de huid

**Zelden (waargenomen bij meer dan 1 op de 10.000 personen)**

Ernstige allergische reacties waaronder:
- Acuut levensbedreigende allergische reacties (anafylaxis)
- Het opzwellen van het gezicht, lippen, mond, tong of keel waardoor het lastig is om te slikken of adem te halen (angioedeem)
- Kortademigheid (dyspnoe)
- Huiduitslag
- Galbulten, netelroos (urticaria)

**Zeer zelden (waargenomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen)**

- Erytrocytaire aplasie (PRCA) – (anemie, ongewone vermoeidheid, gebrek aan energie)

Convuslies (toevallen en stuipen) zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Nespo.

Wanneer er bij u één van deze bijwerkingen optreedtoptreedt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U NESPO

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Wanneer uw flacon uit de koelkast is gehaald en ongeveer 30 minuten voor injectie op kamertemperatuur heeft gelegen, dient deze binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooid.

Gebruik Nespo niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en het etiket na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

**Wat bevat Nespo**

Nespo is beschikbaar in een flacon (klein flesje) die 15, 25, 40 of 60 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Nespo zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

**Hoe ziet Nespo eruit en wat is de inhoud van de verpakking**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Nespo is een heldere, kleurloze of licht parelkleurige vloeistof. Indien het troebel is of deeltjes bevat, dient u het niet te gebruiken.

Nespo is verkrijgbaar in verpakkingen met 1 of 4 flacons (mogelijk worden niet alle verpakkingsgrootten in de handel gebracht).

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:**
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italië

**Fabrikant:**
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in Februari 2008.**

Gedetailleerde informatie over de geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER**

**Nespo 10 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 15 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 20 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 30 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 40 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 50 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 60 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 80 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 100 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 130 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 150 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 300 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
**Nespo 500 microgram oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (SureClick)**
darbepoetin alfa

**Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.**

Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.

Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.

Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

**In deze bijsluiter**


1. Wat is Nespo en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Nespo gebruikt
3. Hoe wordt Nespo gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Nespo
6. Aanvullende informatie
7. Instructies voor injecte met de Nespo voorgevulde pen


## 1. WAT IS NESPO EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Uw arts heeft u Nespo (een product tegen bloedarmoede of anemie) voorgeschreven om uw bloedarmoede te behandelen. Men spreekt van anemie of bloedarmoede als het bloed onvoldoende rode bloedcellen bevat waarbij de symptomen vermoeidheid, zwakte en kortademigheid kunnen zijn.

Nespo werkt op exact dezelfde manier als het natuurlijk voorkomende hormoon erytropoëtine. Erytropoëtine wordt geproduceerd in de nieren en zet het beenmerg aan om meer rode bloedcellen te produceren. Het werkzame bestanddeel van Nespo is darbepoetin alfa, geproduceerd door gentechnologie in ovariumcellen van de Chinese Hamster(CHO-K1).

**Indien u chronisch nierfalen heeft**

Nespo wordt gebruikt om symptomatische anemie ten gevolge vanchronische nierinsufficiëntie (nierfalen) te behandelen bij volwassenen en kinderen. In geval van nierfalen produceert de nier onvoldoende het natuurlijk voorkomende hormoon erytropoëtine wat vaak anemie kan veroorzaken.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Omdat het lichaam enige tijd nodig heeft om meer rode bloedcellen te maken, zal het ongeveer vier weken duren voordat u enig effect merkt. De normale dialysebehandeling zal geen invloed hebben op het vermogen van Nespo om de anemie te behandelen.

**Indien u chemotherapie toegediend krijgt**

Nespo wordt gebruikt om symptomatische anemie te behandelen bij volwassen kankerpatiënten met non-myeloïde maligniteiten die chemotherapie toegediend krijgen.

Een van de belangrijke bijwerkingen van chemotherapie is dat het beenmerg wordt verhinderd om voldoende bloedcellen te produceren. In het begin lijkt het alsof het alleen de witte bloedcellen betreft. Dit komt omdat rode bloedcellen een veel langere levensduur hebben. Tegen het einde van de kuur met chemotherapie, in het bijzonder als u veel chemotherapie heeft gehad, kan het aantal rode bloedcellen afnemen waardoor u anemisch wordt.

## 2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U NESPO GEBRUIKT

**Gebruik Nespo niet:**

- als er bij u is vastgesteld dat u hoge bloeddruk heeft die niet onder controle is met andere geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts; of
- als u allergisch (overgevoelig) bent voor Nespo (darbepoetin alfa), r-HuEPO of voor één van de andere bestanddelen van Nespo.

**Wees extra voorzichtig met Nespo**

Informeer uw arts indien u lijdt of heeft geledenaan:

- hoge bloeddruk die onder controle is met geneesmiddelen voorgeschreven door uw arts;
- sikkelcelanemie;
- epileptische aanvallen (toevallen);
- convulsies (toevallen of stuipen):
- leveraandoeningen;
- duidelijk ontbreken van effect op geneesmiddelen voor de behandeling van anemie of
- een allergie voor latex (de naaldbeschermer van de voorgevulde pen bevat een derivaat van latex).

**Bijzondere waarschuwingen**

- Indien u symptomen van ongewone vermoeidheid en gebrek aan energie ervaart, kan dat betekenen dat u erytrocytaire aplasie (PRCA) heeft. Dat werd gerapporteerd bij patiënten. PRCA betekent dat het lichaam de aanmaak van rode bloedcellen heeft gestopt of verminderd wat ernstige anemie veroorzaakt. Indien u deze symptomen heeft, dient u contact op te nemen met uw arts te contacteren die de meest geschikte therapie zal bepalen om uw anemie te behandelen.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

- Uw arts dient uw hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl proberen te houden.

- Indien u chronische nierinsufficiëntie heeft, bestaat er een verhoogd risico op ernstige problemen met uw hart of bloedvaten (cardiovasculaire voorvallen) indien uw hemoglobineconcentratie te hoog wordt gehouden.

- Indien u een patiënt met kanker bent, dient u zich ervan bewust te zijn dat Nespo kan optreden als een groeifactor voor bloedcellen en in bepaalde omstandigheden een negatieve impact kan hebben op uw kanker. Afhankelijk van uw individuele situatie kan een bloedtransfusie verkieslijk zijn. Overleg dit met uw arts.

- Misbruik door gezonde personen kan levensbedreigende problemen met hart en bloedvaten veroorzaken.

**Gebruik met andere geneesmiddelen**

Het aantal rode bloedcellen in uw bloed kan effect hebben op de geneesmiddelen cyclosporine en tacrolimus. Het is belangrijk dat u uw arts informeert indien u een van deze geneesmiddelen gebruikt.

Vertel uw arts als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

**Gebruik van Nespo met voedsel en drank**

Voedsel en drank hebben geen invloed op Nespo.

**Zwangerschap en borstvoeding**

Nespo werd niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is belangrijk dat u uw arts op de hoogte brengt als u:

- zwanger bent;

- denkt dat u zwanger bent; of

- van plan bent om zwanger te worden.

Het is niet bekend of darbepoetin alfa overgaat in moedermelk. U moet stoppen met borstvoeding indien u Nespo gebruikt.

**Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Nespo zou geen invloed hebben op het vermogen om voertuigen te besturen of machines te gebruiken.

## 3. HOE WORDT DE NESPO VOORGEVULDE PEN (SURECLICK) GEBRUIKT

Op basis van bloedonderzoek heeft uw arts besloten dat u Nespo nodig heeft omdat uw hemoglobineconcentratie 10 g/dl of lager is. Uw injectie wordt onder de huid (subcutaan) toegediend, en daardoor kunt u de Nespo voorgevulde pen gebruiken.Uw arts zal u vertellen hoe veel en hoe vaak u Nespo dient te gebruiken om een hemoglobineconcentratie tussen 10 en 12 g/dl te houden. DDit kan verschillen naargelang u een volwassene of een kind bent.

**Zelf Nespo injecteren**

Uw arts heeft besloten dat de Nespo voorgevulde pen voor u de beste wijze is om zelf, door een verpleegkundige of door een verzorger te (laten) injecteren. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

u tonen hoe u zichzelf kunt injecteren met de voorgevulde pen. Probeer niet uzelf te injecteren als u dit niet geleerd heeft. **Injecteer Nespo nooit zelf in een ader**. **De voorgevulde pen is uitsluitend ontwikkeld voor injectie onder de huid.**

Voor richtlijnen hoe u zelf te injecteren met de voorgevulde pen kunt u de instructies aan het eind van deze bijsluiter lezen.

**Indien u chronisch nierfalen heeft**

Nespo in een voorgevulde pen wordt toegediend als één enkele injectie, éénmaal per week, éénmaal per 2 weken of éénmaal per maand.

Om uw anemie te corrigeren, zal uw aanvangsdosering Nespo per kilogram lichaamsgewicht zijn:
- 0,75 microgram éénmaal per 2 weken, of
- 0,45 microgram (éénmaal per week).

Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om na te gaan hoe uw anemie reageert en kan, indien nodig, iedere vier weken uw dosis aanpassen.

Wanneer uw anemie gecorrigeerd is zal uw arts regelmatig uw bloed blijven controleren en zal uw dosis verder aangepast worden om ook op langere termijn uw anemie onder controle te houden. Uw arts zal u informeren over eventuele dosiswijzigingen.

Uw bloeddruk zal ook regelmatig gecontroleerd worden, vooral in het begvan uw behandeling.

In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

Uw arts kan beslissen om de wijze waarop u uw injectie krijgt te veranderen (van een injectie onder de huid naar injectie in een ader). Indien dit wijzigtzal u met dezelfde dosis starten als diegene die u reeds toegediend kreeg en zal uw arts bloedmonsters nemen om er zeker van te zijn dat uw anemie nog steeds correct behandeld wordt.

Indien uw arts besloten heeft om uw behandeling van r-HuEPO (erytropoëtine geproduceerd door gentechnologie) in Nespo te veranderen, zal een keuze worden gemaakt voor wekelijkse of tweewekelijkse toediening van Nespo. De toedieningswijze is dezelfde als deze van r-HuEPO, maaruw arts zal u aangeven hoeveel u dient te gebruiken, en wanneer. Indien nodig zal de dosis aangepast worden.

**Indien u chemotherapie toegediend krijgt**

Nespo wordt toegediend als één enkele injectie éénmaal per week of éénmaal per 3 weken onder de huid gegeven.

Om de anemie te corrigeren is de aanvangsdosering
- 500 microgram éénmaal per 3 weken (6,75 microgram Nespo per kilogram lichaamsgewicht ), of
- 2,25 microgram éénmaal per week Nespo per kilogram lichaamsgewicht.

Uw arts zal regelmatig bloedmonsters nemen om te meten hoe de anemie reageert en zal de dosis indien nodig aanpassen. De behandeling zal tot 4 weken na het einde van de chemotherapie worden voortgezet. Uw arts zal u exact vertellen wanneer u dient te stoppen met het gebruiken van Nespo.
In een aantal gevallen kan uw arts u aanbevelen ijzersupplementen te nemen.

**Wat u moet doen als u meer van Nespo heeft gebruikt dan u zou mogen**

U zou geen ernstige problemen mogen hebben als u meer van Nespo gebruikt dan nodig. Toch moet u contact opnemen met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien dit gebeurt. Neem onmiddellijk contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker als u zich enigszins onwel voelt.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Nespo te gebruiken**

Neem contact op met uw arts als u een dosis Nespo vergeten hebt om te overleggen wanneer u de volgende dosis moet injecteren.

## 4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals alle geneesmiddelen kan Nespo bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

De volgende bijwerkingen zijn ervaren bij sommige patienten die Nespo gebruikten:

**Zeer vaak (waargenomen bij meer dan 10 op de 100 personen)**

- Hoge bloeddruk (hypertensie)
- Vochtophoping (oedeem)

**Vaak (waargenomen bij meer dan 1 op de 100 personen)**

- Bloedstolsels (trombose)
- Pijn rond de injectieplaats
- Uitslag en/of roodheid van de huid

**Zelden (waargenomen bij meer dan 1 op de 10.000 personen)**

Ernstige allergische reacties waaronder:
- Acuut levensbedreigende allergische reacties (anafylaxis)
- Het opzwellen van het gezicht, lippen, mond, tong of keel waardoor het lastig is om te slikken of adem te halen (angioedeem)
- Kortademigheid (dyspnoe)
- Huiduitslag
- Galbulten, netelroos (urticaria)

**Zeer zelden (waargenomen bij minder dan 1 op de 10.000 personen)**

- Erytrocytaire aplasie (PRCA) – (anemie, ongewone vermoeidheid, gebrek aan energie)

Convuslies (toevallen en stuipen) zijn gerapporteerd bij patiënten die behandeld werden met Nespo.

Wanneer er bij u één van deze bijwerkingen optreedtoptreedt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

## 5. HOE BEWAART U NESPO?

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden. Bewaar de voorgevulde pen in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren. Gebruik Nespo niet als u denkt dat het ingevroren is geweest.

Wanneer uw voorgevulde pen uit de koelkast is gehaald en ongeveer 30 minuten voor injectie op kamertemperatuur heeft gelegen, dient deze binnen 7 dagen te worden gebruikt of te worden weggegooiddeze

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Gebruik Nespo niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de doos en het etiket na EXP. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Geneesmiddelen dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

**Wat bevat Nespo**

Nespo (SureClick) is beschikbaar in een voorgevulde pen die 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 of 500 microgram van de werkzame stof darbepoetin alfa bevat.

De andere bestanddelen van Nespo zijn monobasisch natriumfosfaat, dibasisch natriumfosfaat, natriumchloride, polysorbaat 80 en water voor injectie.

**Hoe ziet Nespo er uit en wat is de inhoud van de verpakking**

Nespo is een heldere, kleurloze of licht parelkleurige vloeistof. Indien het troebel is of deeltjes bevat, dient u het niet te gebruiken.

Nespo (SureClick) is verkrijgbaar in een verpakking met 1 of 4 voorgevulde pennen (het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht).

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:**
Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italië

**Fabrikant:**
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Nederland

**Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in Februari 2008.**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMEA) http:/www.emea.europa.eu/.

---

## 7. INSTRUCTIES VOOR INJECTIE MET DE NESPO VOORGEVULDE SPUIT

Deze rubriek bevat informatie over een juiste toediening van de Nespo voorgevulde pen. Als u vragen heeft over het toedienen van de injectie, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker. Als u vragen heeft over het toedienen van de injectie, raadpleeg dan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

**Hoe gebruik ik of de persoon die mij injecteert de Nespo voorgevulde pen (SureClick)?**

Uw arts heeft u een Nespo voorgevulde pen voor injectie in het weefsel net onder de huidvoorgeschreven. Uw arts, verpleegkundige of apotheker zal u vertellen hoeveel Nespo u nodig

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

heeft en hoe frequent het moet worden toegediend. Gebruik elke voorgevulde pen uitsluitend voor één injectie.

**Benodigdheden:**

Om uzelf een injectie toe te dienen, heeft u het volgende nodig:

- een nieuwe Nespo voorgevulde pen; en
- alcoholdoekjes of iets vergelijkbaars.

**Voorbereiding voor een injectie met Nespo?**

1. Haal de voorgevulde pen uit de koelkast. Leg de pen ongeveer 30 minuten op kamertemperatuur. Dit zorgt voor een comfortabelere injectie. Nespo op geen enkele andere manier opwarmen (bijvoorbeeld niet opwarmen in een magnetron of in heet water). Stel verder de spuit niet bloot aan zonlicht.

2. De voorgevulde pen niet schudden.

3. Verwijder de grijze naalddop van de voorgevulde pen **niet** voordat u klaar bent om te injecteren.

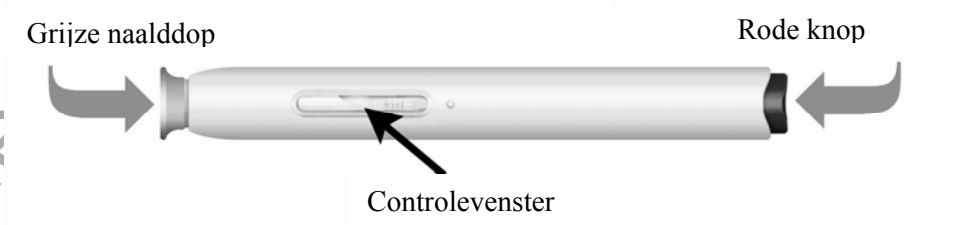
4. Ga na of dit de juiste dosis is die uw arts heeft voorgeschreven.

5. Controleer de uiterste gebruiksdatum op het etiket van de voorgevulde pen (EXP:). Niet gebruiken na de laatste dag van de aangeduide maand.

6. Controleer hoe Nespo er uitziet door het controlevenster van de voorgevulde pen. Nespo moet een heldere, kleurloze of licht parelkleurige vloeistof zijn. Indien het troebel is of deeltjes bevat, mag u het product niet gebruiken.

7. **<u>Uw handen goed wassen</u>**

8. Een comfortabele, goed verlichte, schone plaats kiezen en alles wat u nodig heeft, binnen handbereik plaatsen.




Geneesmiddel niet langer geregistreerd

**7a. Kiezen en voorbereiden van de injectieplaats**

1. Kies een injectieplaats

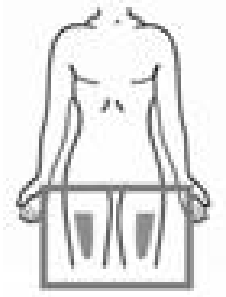
Om ervoor te zorgen dat de pen goed werkt, is een stevige injectieplaats noodzakelijk.

Het bovenbeen is de meest geschikte plaats voor gebruik van de Nespo voorgevulde pen.

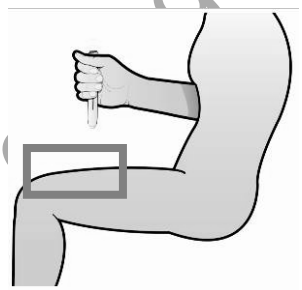
Regelmatig veranderen van injectieplaats:
U kunt bij elke injectie van injectieplaats veranderen om irritatie op één plaats te vermijden.

Injecteer niet op plaatsen waar de huid gevoelig, gekneusd, rood of hard is. Vermijd plaatsen met littekens of striemen.

2a. Instructies voor de meest geschikte injectieplaats



Het **bovenbeen** is de meest geschikte injectieplaats.



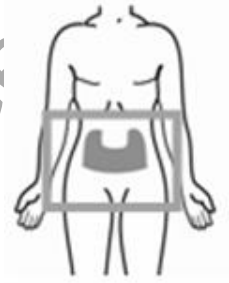
2b. Instructies voor alternatieve injectieplaatsen

Voor een succesvolle injectie op een alternatieve injectieplaats is het vooral belangrijk voldoende druk op deze plaats te creëren.



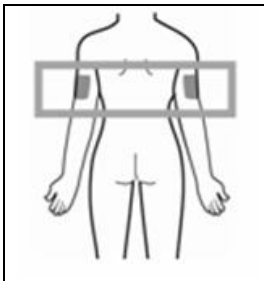

**Oprektechniek (stretch)**

Zorg ervoor dat de huid onder en rond de voorgevulde pen stevig en strak is om voldoende stevigheid te creëren zodat de gele beschermring volledig ingedrukt wordt. Hierdoor wordt de pen ontgrendeld.



U kunt de **buik** gebruiken, behalve het gebied van 5 cm rond de navel. Voor de buik wordt aangeraden om op uw rug te gaan liggen en de huid van de injectieplaats op te rekken om een stevig en vast oppervlak te creëren.

Gedeeld niet langer geregistreerd



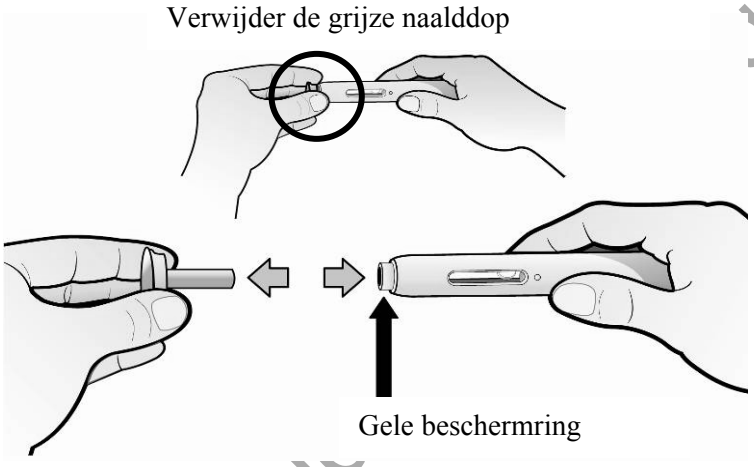
Als de injectie door iemand anders aan u wordt toegediend, kan ook de **achterkant van de bovenarmen** gebruikt worden. Voor de bovenarmen wordt het aangeraden om de huid van de injectieplaats op te rekken om een stevig en vast oppervlak te creëren.

3. Voorbereiden van de injectieplaats

**O**m de plaats van de huid waar Nespo wordt toegediend voor te bereiden, dient de injectieplaats schoon te worden gemaakt met een alcoholdoekje. **Raak deze plaats niet meer aan voordat de injectie wordt toegediend.**

**7a. Injecteren van Nespo met behulp van de voorgevulde pen**

1. Verwijder de grijze naalddop.



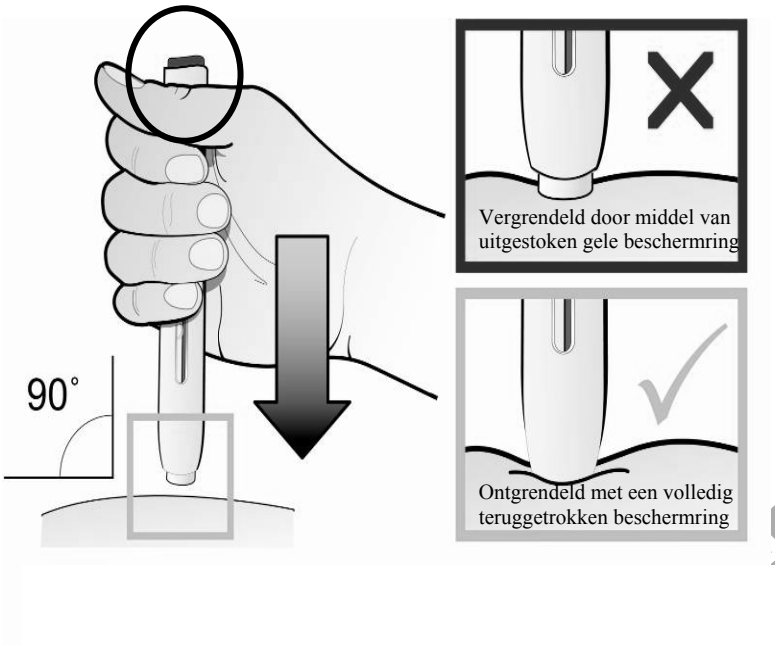

∅ Draai de grijze naalddop **niet.**

∅ Probeer **niet** om de naalddop weer terug op de pen te plaatsen.

✔ **Verwijder** de grijze naalddop door deze recht naar achteren te trekken.

Geneesmiddelenbewaker geregistreerd

2. Raak de rode knop niet aan. Druk de voorgevulde pen op de huid zodat de gele beschermring wordt ontgrendeld.

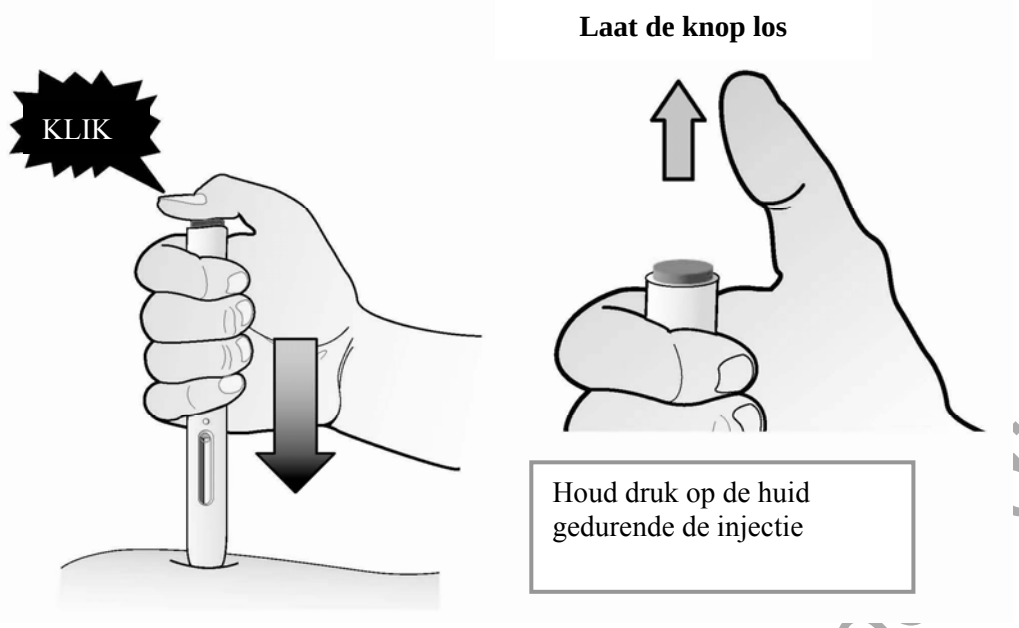



| | |
|---|---|
| ∅ | Druk **niet** op de rode knop voordat de gele beschermring volledig is teruggetrokken. |

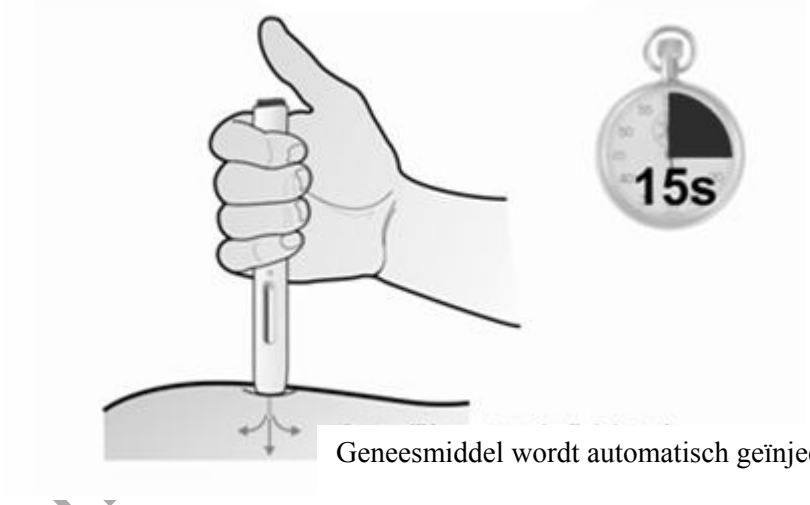
| | |
|---|---|
| ✔ | Houd voldoende neerwaartse druk zodat de gele beschermring volledig terugtrekt en de rode knop ontgrendelt. |
| ✔ | Houd de voorgevulde pen in een rechte hoek (90º) op de injectieplaats. |

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

3. Druk de rode knop kort in en laat direct los.




4. Tel langzaam 15 seconden tot einde van de injectie.

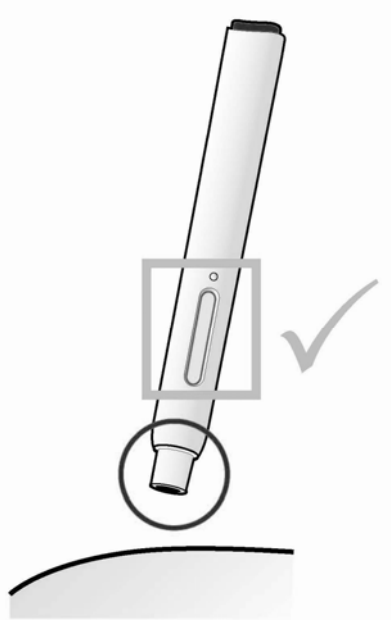



| | |
|---|---|
| ∅ | Verwijder gedurende de injectie de voorgevulde pen **niet**. |

| | |
|---|---|
| ✔ | Wacht totdat de injectie klaar is voordat de druk wordt opgeheven. |
| ✔ | **U kunt een tweede klik horen wanneer de rode knop weer omhoog komt**. |

Geregistreerd

5. Controleer het venster om te bevestigen dat de volledige dosis is toegediend.



✔ Controleer of het controlevenster geel is geworden.Neem contact op met uw arts, verpleegkundige of apotheker indien het controlevenster niet geel is.

Naaldbeschermhuls neer na gebruik.

De injectieplaats kan een beetje bloeden. U kunt een watje of gaasje op de injectieplaats houden.

Niet wrijven over de injectieplaats. Indien nodig, kunt u de injectieplaats bedekken met een pleister.

**Onthoud**

Indien u problemen ondervindt, wees dan niet bang uw arts of verpleegkundige om hulp en advies te vragen.

**Verwijdering van de gebruikte voorgevulde pennen**

- De Nespo voorgevulde pennen mogen NOOIT hergebruikt worden.
- Plaats de grijze naaldhuls NOOIT terug op de gebruikte voorgevulde pen.
- De voorgevulde pen dient weggegooid te worden in overeenstemming met lokale wetgeving. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Optionele afzonderlijke bijlage

FRONT- Nespo getting started guide:

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| NEDERLANDS | Nespo SureClick Pre-filled pen – Voor gebruik de bijsluiter lezen | | | |
| | **Meest geschikte** injectieplaats is het bovenbeen | **Alternatieve injectieplaatsen** zijn de buik of de achterkant van de bovenarmen | Op alternatieve injectieplaatsen **de huid oprekken**<br><br>Oprekken (stretch)<br>Injectieplaats dient stevig en strak te zijn | Zie keerzijde voor injectiestappen |

BACK- Nespo getting started guide:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| NEDERLANDS | (1) Verwijder de grijze naalddop | (2) Raak de rode knop niet aan. Druk de pen op de huid zodat de gele beschermring wordt ontgrendeld. | (3) Druk de rode knop kort in en laat direct los. | (4) Tel langzaam tot 15 voor einde van de injectie. | (5) Controleer het venster |
| | ∅ Draai de grijze naalddop niet | X Vergrendeld | Klik | | ✓ Volledig indien geel |
| | | ✓ Ontgrendeld | Houd ontgrendeld tegen de huid | | |

Geneesmiddel niet langer geregistreerd