

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka zawiera 10 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampulko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampulko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Nespo Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 10 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,4 ml roztworu (25 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/001 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/002 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/033 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma jest wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio. Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądaney u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie

hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

Nespo

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących

chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a Nespo591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo

podskórną. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormone endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepych, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną

chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstotliwości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi $1,9 \text{ ml/h/kg mc.}$ ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od $0,6$ do $2,1 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce $2,25 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące $10,6 \text{ ng/ml}$ ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od $0,5$ – $8 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3 – $9 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce $6,75 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 15 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,375 ml roztworu (40 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampułko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampułko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampułko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/003 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/004 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/034 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 20 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,5 ml roztworu (40 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/005 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/006 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/035 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie

hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących

chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonych krwinek (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo

podskórną. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogenne. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormone endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogenne hormone. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną

chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstotliwości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi $1,9 \text{ ml/h/kg mc.}$ ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od $0,6$ do $2,1 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce $2,25 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące $10,6 \text{ ng/ml}$ ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od $0,5$ – $8 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3 – $9 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce $6,75 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 30 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,3 ml roztworu (100 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampułko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampułko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampułko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/007 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/008 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/036 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 µg (6,75 µg/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 µg/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienność serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogenne. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogenne hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny z mniejszą częstością umożliwia uzyskanie zbliżonej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 40 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,4 ml roztworu (100 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/009 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/010 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/037 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampulko-strzykawka zawiera 50 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampulko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampulko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Brak jest wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 50 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,5 ml roztworu (100 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/011 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/012 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/038 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądaney u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 60 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,3 ml roztworu (200 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampułko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampułko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampułko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/013 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/014 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/039 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 80 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie. Następnie dawkę należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma jest wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądaney u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 80 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,4 ml roztworu (200 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/015 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/016 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/040 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienność serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 100 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,5 ml roztworu (200 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/017 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/018 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/041 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 130 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbopoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogenne. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormone endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogenne hormone. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 130 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,65 ml roztworu (200 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(N) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/069 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/070 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/071 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 150 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,3 ml roztworu (500 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/019 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/020 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/042 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 300 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,6 ml roztworu (500 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampułko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampułko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampułko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/021 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/022 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/043 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda ampułko-strzykawka zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w ampułko-strzykawce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w postaci gotowej do użycia ampułko-strzykawki. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzobnicznej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądaney u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuć, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Ampułko-strzykawkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery ampułko-strzykawki. Każda ampułko-strzykawka zawiera 500 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 1 ml roztworu (500 µg/ml).

Ampułko-strzykawki mogą być dostępne w opakowaniu typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (tylko 1 w opakowaniu).

Strzykawki wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w ampulko-strzykawce zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej ampulko-strzykawki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w ampulko-strzykawce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić ampulko-strzykawkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/031 1 opakowanie typu blister
EU/1/01/184/032 4 opakowania typu blister
EU/1/01/184/044 1 opakowanie bez blistra

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (15 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w fiolce

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w fiolkach. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących

chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonych krwinek (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo

podskórną. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną

chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstotliwości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnym. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi $1,9 \text{ ml/h/kg mc.}$ ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnym w dawkach od $0,6$ do $2,1 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnym.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnym lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnym wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnym i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce $2,25 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące $10,6 \text{ ng/ml}$ ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od $0,5$ – $8 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3 – $9 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnym darbepoetynę alfa w dawce $6,75 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Fiolkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery fiołki z przezrystego szkła z gumowymi zatyczkami. Każda fiołka zawiera 15 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 1 ml roztworu (15 µg/ml).

Fiołki są wykonane ze szkła typu I z gumową zatyczką pokrytą fluoropolimerem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej fiołki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w fiołce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić fiolkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/023 1 opakowanie
EU/1/01/184/024 4 opakowania

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 25 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 25 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (25 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w fiolce

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w fiolkach. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$ Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc.}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących

chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonych krwinek (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo

podskórną. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormone endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną

chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstotliwości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi $1,9 \text{ ml/h/kg mc.}$ ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od $0,6$ do $2,1 \text{ µg/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce $2,25 \text{ µg/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące $10,6 \text{ ng/ml}$ ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od $0,5$ – 8 µg/kg mc. tygodniowo do 3 – 9 µg/kg mc. co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce $6,75 \text{ µg/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Fiolkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery fiołki z przezrystego szkła z gumowymi zatyczkami. Każda fiołka zawiera 25 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 1 ml roztworu (25 µg/ml).

Fiołki są wykonane ze szkła typu I z gumową zatyczką pokrytą fluoropolimerem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej fiołki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w fiołce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić fiolkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/025 1 opakowanie
EU/1/01/184/026 4 opakowania

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (40 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w fiolce

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w fiolkach. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących

chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

NespoPo wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonych krwinek (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo

podskórną. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormone endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślełym, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną

chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstotliwości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi $1,9 \text{ ml/h/kg mc.}$ ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od $0,6$ do $2,1 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce $2,25 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące $10,6 \text{ ng/ml}$ ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od $0,5$ – $8 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3 – $9 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce $6,75 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).
Nie zamrażać.
Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Fiolkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery fiołki z przezrystego szkła z gumowymi zatyczkami. Każda fiołka zawiera 40 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 1 ml roztworu (40 µg/ml).

Fiołki są wykonane ze szkła typu I z gumową zatyczką pokrytą fluoropolimerem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej fiołki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w fiołce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić fiolkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/027 1 opakowanie
EU/1/01/184/028 4 opakowania

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w fiolce.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (60 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w fiolce

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo jest dostarczany w fiolkach. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2 \text{ tygodnie}$) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że

u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μ g (6,75 μ g/kg mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 μ g/kg mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości, preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 μ g, przez 300 μ g do 150 μ g.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50%.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórnie. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl (8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;
- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących

chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);

- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonych krwinek (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo

podskórnio. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).

- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormone endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną

chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstotliwości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi $1,9 \text{ ml/h/kg mc.}$ ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od $0,6$ do $2,1 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce $2,25 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące $10,6 \text{ ng/ml}$ ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od $0,5$ – $8 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3 – $9 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce $6,75 \text{ } \mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C). Fiolkę, która została wyjęta z lodówki i osiągnęła temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawierające jedną lub cztery fiołki z przezrystego szkła z gumowymi zatyczkami. Każda fiołka zawiera 60 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 1 ml roztworu (60 µg/ml).

Fiołki są wykonane ze szkła typu I z gumową zatyczką pokrytą fluoropolimerem.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednej fiołki nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się w fiołce należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić fiolkę do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji. Wstrzykiwać powoli w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/029 1 opakowanie
EU/1/01/184/030 4 opakowania

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 10 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 10 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (25 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Nieczęsto ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogenne. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormone endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogenne hormone. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 10 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,4 ml roztworu (25 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/045 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/057 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,375 ml (40 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Nespo **Po wprowadzeniu produktu do obrotu**

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 15 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,375 ml roztworu (40 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (po pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/046 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/058 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 20 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 20 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (40 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Oślonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 20 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,5 ml roztworu (40 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (po pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/047 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/059 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 30 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 30 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (100 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-

końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin (SD = 7,5) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. (SD = 0,56), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ mc. raz na miesiąc wyniósł 73 godziny (SD = 24). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{(0-\infty)}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 µg/kg mc. średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml (SD = 5,9) uzyskano po średnio 91 godzinach (SD = 19,7). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 µg/kg mc. tygodniowo do 3–9 µg/kg mc. co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane (< dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowaniem. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 µg/kg mc. co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny (SD = 27).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 30 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,3 ml roztworu (100 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/048 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/060 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (100 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwienna serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Nieczęsto ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 40 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,4 ml roztworu (100 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (po pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/049 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/061 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 50 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 50 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (100 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnym raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-

końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin (SD = 7,5) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. (SD = 0,56), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ mc. raz na miesiąc wyniósł 73 godziny (SD = 24). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 µg/kg mc. średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml (SD = 5,9) uzyskano po średnio 91 godzinach (SD = 19,7). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 µg/kg mc. tygodniowo do 3–9 µg/kg mc. co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane (< dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowaniem. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 µg/kg mc. co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny (SD = 27).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 50 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,5 ml roztworu (100 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/050 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/062 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórną raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia polycytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-

końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślełym, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin (SD = 7,5) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. (SD = 0,56), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg}$ mc. raz na miesiąc wyniósł 73 godziny (SD = 24). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 µg/kg mc. średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml (SD = 5,9) uzyskano po średnio 91 godzinach (SD = 19,7). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 µg/kg mc. tygodniowo do 3–9 µg/kg mc. co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane (< dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 µg/kg mc. co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny (SD = 27).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 60 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,3 ml roztworu (200 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/051 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem

EU/1/01/184/063 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 80 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 80 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,4 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane (< dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 80 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,4 ml roztworu (200 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (po pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/052 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/064 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 100 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,5 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość występowania	Działanie niepożądane leku
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuc, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonekrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślełą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślełą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający

wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową, stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnym. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin (SD = 7,5) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. (SD = 0,56), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnym w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny (SD = 24). W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnym.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnym lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($\text{AUC}_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $\text{AUC}_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnym wartości $\text{AUC}_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnym i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 µg/kg mc. średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml (SD = 5,9) uzyskano po średnio 91 godzinach (SD = 19,7). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 µg/kg mc. tygodniowo do 3–9 µg/kg mc. co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane (< dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowaniem. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 µg/kg mc. co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny (SD = 27).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 100 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,5 ml roztworu (200 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/053 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem

EU/1/01/184/065 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 130 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 130 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,65 ml (200 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Oślonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórną darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 130 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,65 ml roztworu (200 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/072 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/073 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 150 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,3 ml (500 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej $1 \text{ g}/\text{dl}$ ($0,6 \text{ mmol}/\text{l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż $2 \text{ g}/\text{dl}$ ($1,25 \text{ mmol}/\text{l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż $12 \text{ g}/\text{dl}$ ($7,5 \text{ mmol}/\text{l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Nieczęsto ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 150 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,3 ml roztworu (500 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (po pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/054 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/066 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 300 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa w 0,6 ml (500 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Ciąża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenny hormon glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenny i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wieloośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 300 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 0,6 ml roztworu (500 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (po pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/055 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/067 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 500 mikrogramów, roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa w 1 ml (500 µg/ml).

Darbepoetyna alfa jest wytwarzana metodami inżynierii genetycznej z komórek jajnika chomika chińskiego (CHO-K1).

Substancje pomocnicze, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick).

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie objawowej niedokrwistości związanej z przewlekłą niewydolnością nerek u osób dorosłych i dzieci.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem nowotworów złośliwych pochodzenia szpikowego).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

O zastosowaniu produktu Nespo powinni decydować lekarze dysponujący doświadczeniem w leczeniu przedstawionych schorzeń.

Nespo (SureClick) jest dostarczany w postaci gotowego do użycia półautomatycznego wstrzykiwacza. Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu należy podawać wyłącznie podskórnie. Instrukcje dotyczące przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości przedstawiono w punkcie 6.6.

Leczenie objawowej niedokrwistości u dorosłych i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów. Nespo należy podawać podskórnie lub dożylnie tak, by stężenie hemoglobiny nie było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). U pacjentów niepoddawanych hemodializoterapii najlepiej jest podawać lek podskórnie, aby uniknąć niepotrzebnych wkłuć do żył obwodowych.

Z powodu zmienności wewnątrzosobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu docelowych wartości stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy

uniknąć podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni. Jeżeli do tego dojdzie, dawkę leku należy odpowiednio dostosować w sposób opisany poniżej.

Leczenie za pomocą produktu Nespo składa się z dwóch etapów – okresu uzyskania poprawy i okresu leczenia podtrzymującego. Wytyczne podano oddzielnie dla pacjentów dorosłych i dzieci. Nie przeprowadzono badań dotyczących leczenia dzieci w wieku poniżej 1 roku życia:

Dorośli z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

Dawka początkowa wynosi 0,45 µg/kg masy ciała. Lek podaje się raz w tygodniu, dożylnie lub podskórnie. U pacjentów niedializowanych dawka początkowa wynosząca 0,75 µg/kg mc. może być podana podskórnie jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na dwa tygodnie. Jeżeli uzyskane zwiększenie stężenia hemoglobiny jest niewystarczające (mniej niż 1 g/dl [0,6 mmol/l] w ciągu czterech tygodni), należy zwiększyć dawkę o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na cztery tygodnie.

W przypadku podwyższenia stężenia hemoglobiny o ponad 2 g/dl (1,25 mmol/l) w okresie 4 tygodni dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy badać co 1–2 tygodnie, do chwili osiągnięcia równowagi. Następnie badanie stężenia hemoglobiny może odbywać się w dłuższych odstępach.

Okres leczenia podtrzymującego

W okresie leczenia podtrzymującego Nespo może być podawany jako pojedyncze wstrzyknięcie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie. Pacjenci dializowani, u których zmieniany jest schemat podawania produktu Nespo z jeden raz w tygodniu na raz na dwa tygodnie powinni otrzymać dawkę początkową równoważną podwójnej dawce podawanej raz na tydzień. U pacjentów niedializowanych, gdy uzyska się docelowe stężenie hemoglobiny podając dawkę raz na dwa tygodnie, Nespo może być podawany podskórnie raz na miesiąc stosując dawkę początkową równą podwójnej dawce podawanej raz na dwa tygodnie.

Dawkowanie należy dostosowywać tak, aby utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeżeli w celu utrzymania stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie konieczne jest dostosowanie dawki, zaleca się zmianę dawek o około 25%.

Jeżeli zwiększenie stężenia hemoglobiny jest większe niż 2 g/dl (1,25 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania. Jeżeli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po wprowadzeniu zmian dawek lub schematu leczenia, stężenie hemoglobiny należy monitorować co 1–2 tygodnie. Zmiany dawek przypadające na okres leczenia podtrzymującego nie powinny następować częściej niż co dwa tygodnie.

Po zmianie drogi podania leku należy podawać tę samą dawkę i monitorować stężenia hemoglobiny co 1–2 tygodnie tak, by możliwe było odpowiednie dostosowanie dawek i utrzymanie stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Badania kliniczne z udziałem dorosłych wskazują, że leczenie za pomocą r-HuEPO stosowanej raz, dwa lub trzy razy w tygodniu można zastąpić leczeniem za pomocą produktu Nespo podawanego raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. Początkową tygodniową dawkę leku Nespo ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można ustalić, dzieląc całkowitą tygodniową dawkę r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 200. Początkową dawkę produktu Nespo podawaną raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/2$ tygodnie) można ustalić, dzieląc całkowitą połączoną dwutygodniową dawkę r-HuEPO przez 200. Z uwagi na indywidualną zmienność, konieczne jest dostosowanie optymalnej dawki terapeutycznej, przewidywanej dla danego pacjenta. Po zastąpieniu leczenia r-HuEPO leczeniem produktem Nespo należy zachować drogę podania leku i monitorować stężenie hemoglobiny w odstępach 1–2 tygodniowych.

Dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek

Okres uzyskania poprawy

W przypadku pacjentów w wieku ≥ 11 lat, dawka początkowa podawana raz w tygodniu w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym lub dożylnym wynosi $0,45 \mu\text{g}/\text{kg mc}$. Można również, u pacjentów niedializowanych, dawkę początkową w wysokości $0,75 \mu\text{g}/\text{kg mc}$ podać w jednorazowym wstrzyknięciu podskórnym raz na dwa tygodnie. Jeśli nie uzyska się zadowalającego wzrostu stężenia hemoglobiny (poniżej 1 g/dl ($0,6 \text{ mmol/l}$) w ciągu 4 tygodni), dawkę należy zwiększyć o około 25%. Nie należy zwiększać dawki częściej niż raz na 4 tygodnie.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl ($1,25 \text{ mmol/l}$), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl ($7,5 \text{ mmol/l}$), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Stężenie hemoglobiny należy oznaczać co 1-2 tygodnie do czasu jego ustabilizowania. Później stężenie hemoglobiny można oznaczać w dłuższych odstępach.

Nie ma wytycznych dotyczących wyrównywania stężenia hemoglobiny u pacjentów w wieku od 1 do 10 lat.

Okres leczenia podtrzymującego

Pacjentom w wieku ≥ 11 lat w okresie leczenia podtrzymującego można dalej podawać Nespo w jednorazowych wstrzyknięciach raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie. W przypadku zmiany u pacjentów dializowanych schematu dawkowania raz w tygodniu na schemat dawkowania raz na dwa tygodnie należy początkowo podać podwójną dawkę produktu Nespo w stosunku do dawki podawanej raz w tygodniu. W przypadku pacjentów niedializowanych, przyjmujących Nespo raz na dwa tygodnie i po uzyskaniu docelowego stężenia hemoglobiny, produkt można podawać podskórnie raz w miesiącu, przy czym dawka początkowa powinna być dwukrotnie wyższa niż dawka podawana wcześniej raz na dwa tygodnie.

W przypadku pacjentów w wieku od 1 do 18 lat dane z badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem dzieci wykazały, że pacjentów otrzymujących r-HuEPO dwa lub trzy razy w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo podawanym raz w tygodniu, a pacjentów

otrzymujących r-HuEPO raz w tygodniu można przestawić na leczenie produktem Nespo dawkowanym raz na dwa tygodnie. Początkową dawkę produktu Nespo podawanego u dzieci raz w tygodniu lub raz na dwa tygodnie ($\mu\text{g}/\text{tydzień}$) można określić, dzieląc całkowitą dawkę tygodniową r-HuEPO ($\text{j.m.}/\text{tydzień}$) przez 240. Ze względu na indywidualną zmienność należy się spodziewać, że u poszczególnych pacjentów konieczne będzie zwiększanie dawki do uzyskania optymalnej dawki terapeutycznej. W przypadku zastąpienia r-HuEPO produktem Nespo należy co tydzień lub raz na dwa tygodnie monitorować stężenie hemoglobiny, a lek podawać tą samą drogą.

W razie potrzeby dawkę należy zwiększać tak, by utrzymać docelowe stężenie hemoglobiny.

Jeśli, aby utrzymać stężenie hemoglobiny na poziomie wartości docelowych, konieczne jest dostosowywanie dawki leku, zaleca się zwiększanie/zmniejszanie dawki o około 25%.

Jeśli w ciągu 4 tygodni nastąpiło zwiększenie stężenia hemoglobiny o więcej niż 2 g/dl (1,25 mmol/l), należy zmniejszyć dawkę o około 25% w zależności od tempa zwiększania stężenia hemoglobiny. Jeśli stężenie hemoglobiny jest większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l), należy rozważyć zmniejszenie dawki leku. Jeśli stężenie hemoglobiny nadal rośnie, dawkę należy zmniejszyć o około 25%. Jeżeli po zmniejszeniu dawki leku stężenie hemoglobiny wciąż się zwiększa, należy wstrzymać podawanie leku do momentu, gdy stężenie hemoglobiny zacznie się obniżać. Wówczas należy wznowić leczenie dawką o około 25% mniejszą niż dawka podawana poprzednio.

Należy ściśle obserwować pacjentów, aby upewnić się, że w celu właściwego opanowania objawów niedokrwistości preparat Nespo podawany jest w najmniejszej akceptowanej dawce.

Po każdym dostosowaniu dawki produktu lub zmianie schematu leczenia należy oznaczać stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie. W okresie leczenia podtrzymującego nie należy zmieniać dawki produktu częściej niż raz na dwa tygodnie.

W przypadku zmiany drogi podania produktu dawka powinna być taka sama, należy jednak monitorować stężenie hemoglobiny co 1-2 tygodnie tak, by dostosowując odpowiednio dawkę można było utrzymać stężenia hemoglobiny na pożądanym poziomie.

Leczenie objawowej niedokrwistości wywołanej chemioterapią u pacjentów z chorobą nowotworową

W celu uzyskania podwyższenia stężenia hemoglobiny do wartości nie większej niż 12 g/dl (7,5 mmol/l) pacjentom z niedokrwistością (np. ze stężeniem hemoglobiny ≤ 10 g/dl (6,2 mmol/l)) preparat Nespo należy podawać drogą podskórną. Objawy i następstwa niedokrwistości mogą być różne w zależności od wieku, płci i ogólnego nasilenia choroby; konieczne jest dokonanie przez lekarza indywidualnej oceny przebiegu choroby i stanu u poszczególnych pacjentów.

Z powodu zmienności wewnątrzsobniczej czasami można obserwować podwyższenie lub obniżenie stężenia hemoglobiny względem wartości pożądanej u tego samego pacjenta. Zmienność wartości stężeń hemoglobiny można regulować dostosowując dawkę leku, z uwzględnieniem zakresu wartości docelowych stężenia hemoglobiny wynoszących od 10 g/dl (6,2 mmol/l) do 12 g/dl (7,5 mmol/l). Należy unikać utrzymywania się przez czas dłuższy stężenia hemoglobiny większego niż 12 g/dl (7,5 mmol/l); poniżej podano wskazówki dotyczące właściwego dostosowywania dawki leku, jeśli obserwuje się podwyższenie stężeń hemoglobiny większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

Zaleca się stosowanie dawki początkowej wynoszącej 500 μg (6,75 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc.), podawanej raz na trzy tygodnie lub można również podawać dawkę 2,25 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. raz na tydzień. Jeśli odpowiedź kliniczna pacjenta (zmęczenie, stężenie hemoglobiny) jest niewystarczająca po dziewięciu tygodniach, dalsze leczenie może również okazać się nieskuteczne.

Leczenie produktem Nespo należy przerwać około cztery tygodnie po zakończeniu chemioterapii.

Jeśli cel leczenia danego pacjenta został osiągnięty, dawkę należy zmniejszyć o 25-50% tak, by mieć pewność, że aby utrzymać stężenie hemoglobiny pozwalające opanować objawy niedokrwistości,

preparat Nespo podawany jest w najmniejszej zatwierdzonej dawce. Należy uwzględnić właściwe dostosowanie dawki w zakresie od 500 µg, przez 300 µg do 150 µg.

Pacjentów należy ściśle obserwować i jeśli stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 12 g/dl (7,5 mmol/l), dawkę powinno się zmniejszyć o około 25-50%. W przypadku, gdy stężenie hemoglobiny zwiększy się powyżej 13 g/dl (8,1 mmol/l), należy na pewien czas wstrzymać leczenie preparatem Nespo. Leczenie należy wznowić po obniżeniu stężenia hemoglobiny co najmniej do wartości 12 g/dl (7,5 mmol/l), podając lek w dawce o 25% niższej niż poprzednio.

Jeśli stężenie hemoglobiny wzrośnie o więcej niż 2 g/dl (1,3 mmol/l) w ciągu 4 tygodni, dawkę należy zmniejszyć o 25 do 50 %.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na darbepoetynę alfa, r-HuEPO lub którąkolwiek substancję pomocniczą.

Niepoddające się leczeniu nadciśnienie tętnicze.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Uwagi ogólne

U wszystkich pacjentów, szczególnie w pierwszych fazach leczenia produktem Nespo, należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi. W razie trudności z utrzymaniem właściwego ciśnienia krwi, mimo stosowania odpowiednich metod leczenia, stężenie hemoglobiny można zmniejszyć, redukując dawkę lub przerywając podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2).

W celu zapewnienia skutecznej erytropoezy, u wszystkich pacjentów przed leczeniem oraz w jego trakcie należy oznaczyć parametry gospodarki żelazem i, jeśli to konieczne, zastosować suplementację żelaza.

Brak odpowiedzi na leczenie za pomocą produktu Nespo powinien skłaniać do poszukiwania czynników przyczynowych. Ponieważ niedobór żelaza, kwasu foliowego lub witaminy B12 zmniejsza skuteczność działania czynników pobudzających erytropoezę, należy go skorygować. Ponadto reakcja układu erytropoetycznego może być zaburzona w przypadku wielokrotnych zakażeń, schorzeń zapalnych, urazów, utajonej utraty krwi, hemolizy, ciężkiego zatrucia glinem, współistniejących chorób hematologicznych lub włóknienia szpiku kostnego. Badanie poziomu retikulocytów powinno zostać wzięte pod uwagę jako element postępowania diagnostycznego. Jeśli najczęstsze przyczyny braku skuteczności prowadzonego leczenia są wykluczone i u pacjenta stwierdzana jest retikulocytoza, powinno zostać rozważone przeprowadzenie badania szpiku kostnego. Jeśli obraz szpiku odpowiada obrazowi wybiórczej aplazji układu czerwonokrwinkowego (PRCA), należy przeprowadzić badania na obecność przeciwciał skierowanych przeciwko erytropoetynie.

W przebiegu leczenia rekombinowanymi białkami stymulującymi erytropoezę, w tym darbepoetyną alfa opisywano przypadki występowania aplazji układu czerwonokrwinkowego wywołanej neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie. Przypadki takie obserwowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, którym lek podawano podskórną. Wykazano, że te przeciwciała reagują krzyżowo ze wszystkimi białkami odgrywającymi rolę w procesie erytropoezy. U pacjentów, u których podejrzewa się obecność przeciwciał neutralizujących skierowanych przeciwko erytropoetynie, nie należy rozpoczynać leczenia za pomocą darbepoetyny alfa (patrz punkt 4.8).

Ze względu na to, że czynna choroba wątroby stanowiła kryterium wykluczające we wszystkich badaniach produktu Nespo, brak danych dotyczących leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ uważa się, że eliminacja r-HuEPO i produktu Nespo zachodzi głównie w wątrobie, należy zachować ostrożność stosując Nespo u pacjentów ze schorzeniami wątroby.

Ponadto należy zachować ostrożność podając Nespo pacjentom z niedokrwistością sierpowatokrwinkową lub padaczką.

Stosowanie produktu Nespo przez zdrowe osoby może prowadzić do nadmiernego zwiększenia liczby krwinek. Może to powodować zagrażające życiu powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego.

Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu), która może powodować reakcje alergiczne.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek stężenie hemoglobiny należy utrzymywać na poziomie nieprzekraczającym górnej granicy zakresu docelowych wartości stężeń zalecanych w punkcie 4.2. W badaniach klinicznych obserwowano zwiększenie ryzyka zgonu, wystąpienia ciężkich zdarzeń sercowo-naczyniowych i zakrzepicy w obrębie naczyń w przypadku, gdy zakładane docelowe stężenie hemoglobiny podczas stosowania leków pobudzających erytropoezę było większe niż 12 g/dl (7,5 mmol/l).

W kontrolowanych badaniach klinicznych nie wykazano istotnych korzyści w związku ze stosowaniem epoetyn, jeśli przekroczono taką wartość stężenia hemoglobiny, która konieczna jest do opanowania objawów niedokrwistości i uniknięcia przetoczenia krwi.

Nespo należy używać ostrożnie u pacjentów z padaczką. U pacjentów otrzymujących Nespo raportowano występowanie drgawek.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

U wszystkich pacjentów, u których stężenie ferrytyny w surowicy jest mniejsze niż 100 µg/l lub wysycenie transferyny jest mniejsze niż 20%, zaleca się suplementację żelaza.

U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, u których występują objawy kliniczne choroby niedokrwiennej serca lub zastoinowej niewydolności krążenia, docelowe stężenie hemoglobiny należy ustalać indywidualnie. W tej grupie pacjentów należy dążyć do osiągnięcia górnej granicy stężenia hemoglobiny - 12 g/dl (7,5 mmol/l), o ile inne czynniki (np. choroba niedokrwiennej serca) nie nakazują innej strategii leczenia.

Podczas podawania produktu Nespo należy w regularnych odstępach czasu monitorować stężenie potasu w surowicy. Wprawdzie opisywano zwiększenie stężenia potasu u niewielkiej liczby pacjentów otrzymujących Nespo, jednak nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego. W razie stwierdzenia zwiększającego się lub zbyt dużego stężenia potasu, należy rozważyć zaprzestanie podawania produktu Nespo do czasu skorygowania stężenia potasu.

Pacjenci z chorobą nowotworową

Wpływ na wzrost guza

Epoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych. Podobnie jak w przypadku wszystkich czynników wzrostu istnieje obawa, że epoetyny mogą stymulować wzrost guzów nowotworowych. W kilku kontrolowanych badaniach u pacjentów z niedokrwistością w przebiegu choroby nowotworowej nie wykazano, by zastosowanie epoetyn powodowało wydłużenie czasu całkowitego przeżycia czy zmniejszenie ryzyka progresji nowotworu.

W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano, że zastosowanie preparatu Nespo i innych leków pobudzających erytropoezę wiąże się ze:

- skróceniem czasu, jaki upłynie do momentu stwierdzenia progresji nowotworu u pacjentów z rakiem głowy i szyi w zaawansowanym stadium rozwoju klinicznego poddawanych radioterapii, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny jest większe niż 14 g/dl

(8,7 mmol/l); niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów;

- skróceniem czasu całkowitego przeżycia i zwiększeniem ryzyka zgonu w okresie 4 miesięcy w związku z progresją choroby u pacjentek z przerzutowym rakiem piersi stosujących chemioterapię, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12-14 g/dl (7,5-8,7 mmol/l);
- zwiększeniem ryzyka zgonu, jeśli zakładane docelowe stężenie hemoglobiny wynosi 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z czynną chorobą nowotworową niepoddawanych radioterapii ani chemioterapii; niewskazane jest stosowanie leków pobudzających erytropoezę w tej populacji pacjentów.

W świetle powyższego, w niektórych sytuacjach klinicznych przetoczenie krwi powinno być preferowaną metodą leczenia niedokrwistości u pacjentów z chorobą nowotworową. Decyzja o podaniu rekombinowanych erytropoetyn powinna opierać się na ocenie ryzyka i korzyści, indywidualnej ocenie stanu pacjenta, biorąc pod uwagę stan kliniczny. W tej ocenie powinny być uwzględnione takie dane, jak typ nowotworu i stadium jego rozwoju; stopień anemizacji, oczekiwane przeżycie, środowisko w którym leczony jest pacjent oraz osobiste preferencje pacjenta (patrz punkt 5.1).

W przypadku stężenia hemoglobiny przekraczającego 12 g/dl (7,5 mmol/l) u pacjentów z guzami litymi lub złośliwymi rozrostami układu limfatycznego, należy ściśle stosować instrukcje dotyczące dostosowania dawki, opisane w punkcie 4.2. Pozwala to zmniejszyć ryzyko wystąpienia powikłań zatorowo-zakrzepowych. W regularnych odstępach czasu należy również monitorować liczbę płytek krwi i stężenie hemoglobiny.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Wyniki przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych nie wskazują na występowanie interakcji produktu Nespo z innymi substancjami. Niemniej jednak istnieje ryzyko wystąpienia interakcji z lekami wykazującymi silne powinowactwo do krwinek czerwonych, np. cyklosporyną lub takrolimusem. W przypadku stosowania terapii skojarzonej za pomocą darbepoetyny alfa i jednego z tych leków, należy monitorować stężenie leków we krwi, a w przypadku zwiększenia stężenia hemoglobiny – dostosować ich dawkę.

4.6 Cięża i laktacja

Brak danych klinicznych dotyczących działania produktu Nespo u kobiet w ciąży.

W badaniach na zwierzętach nie wykazano bezpośredniego, szkodliwego wpływu leku na przebieg ciąży, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój noworodka.

Należy zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Z uwagi na brak doświadczenia klinicznego dotyczącego leczenia matek karmiących piersią, produktu Nespo nie należy podawać podczas okresu laktacji. Jeżeli przyjmowanie produktu Nespo jest bezwzględnie wskazane, konieczne jest przerwanie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu

Nie obserwowano wpływu produktu Nespo na zdolność do prowadzenia pojazdów ani obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Uwagi ogólne

Sporadyczne doniesienia opisują występowanie groźnych reakcji alergicznych związanych z leczeniem darbepoetyną alfa; dotyczą reakcji anafilaktycznych, obrzęku naczynioruchowego, duszności, wysypki skórnej i pokrzywki.

Badania kliniczne

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Opublikowano dane dotyczące kontrolowanych badań klinicznych z udziałem 1357 pacjentów, 766 otrzymywało Nespo a 591 - r-HuEPO. W grupie pacjentów, którym podawano Nespo 83% osób było dializowanych, a 17% - niedializowanych.

W badaniach, w których Nespo podawano za pomocą wstrzyknięcia podskórnego stwierdzono, że ból w miejscu wstrzyknięcia był związany z leczeniem. Stwierdzono również, że podobne dolegliwości występują częściej niż w przypadku r-HuEPO. Dyskomfort w miejscu wstrzyknięcia był najczęściej przemijający, o niewielkim nasileniu i występował najczęściej po pierwszym wstrzyknięciu.

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia serca	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Nadciśnienie tętnicze
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Pacjenci z chorobą nowotworową

Działania niepożądane zostały określone na podstawie zbiorczych danych z siedmiu randomizowanych, podwójnie ślepych badań kontrolowanych placebo, w których stosowano Nespo. W wymienionych badaniach wzięło udział 2112 pacjentów (1200 przyjmujących Nespo, 912 - placebo), włączonych ze względu na obecność guzów litych (np. rak płuca, piersi, jelita grubego, jajnika) i złośliwych nowotworów limfatycznych (np. chłoniak, szpiczak mnogi).

Na podstawie wyników kontrolowanych badań klinicznych stwierdzono, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem produktu Nespo wynosi:

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Wysypka/rumień
Zaburzenia naczyniowe	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe, w tym zator tętnicy płucnej
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często ($\geq 1/10$)	Obrzęki
	Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)	Ból w miejscu wstrzyknięcia

Po wprowadzeniu produktu do obrotu

Następujące działania niepożądane były obserwowane po wprowadzeniu produktu do obrotu:

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (ang. PRCA). W odosobnionych przypadkach aplazję wywołaną neutralizującymi przeciwciałami skierowanymi przeciwko erytropoetynie raportowano przeważnie u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, stosujących Nespo podskórnie. W przypadku zdiagnozowania PRCA leczenie produktem Nespo musi zostać przerwane, a pacjenta należy przestawić na inną rekombinowaną erytropoetynę (patrz punkt 4.4).
- Reakcje alergiczne, w tym anafilaksja, obrzęk naczynioruchowy, wysypka skórna, pokrzywka.
- Drgawki.

4.9 Przedawkowanie

Przedział terapeutyczny produktu Nespo jest znaczny. Nie obserwowano objawów przedawkowania, nawet w przypadku bardzo dużych stężeń leku w surowicy.

W przypadku wystąpienia policytemii należy tymczasowo przerwać podawanie produktu Nespo (patrz punkt 4.2). Jeśli istnieją wskazania kliniczne, można wykonać flebotomię.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w leczeniu niedokrwistości Kod ATC: B03XA02.

Ludzka erytropoetyna stanowi endogenne hormone glikoproteinowy, główny czynnik regulujący erytropoezę poprzez swoistą interakcję z receptorem erytropoetyny w komórkach macierzystych erytropoezy w szpiku kostnym. Erytropoetyna jest wytwarzana głównie w nerkach, a jej stężenie jest regulowane również w tym narządzie, w odpowiedzi na zmieniające się wysycenie tkanek tlenem. Wytwarzanie endogennej erytropoetyny jest zaburzone u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek. W tej grupie chorych główną przyczyną niedokrwistości jest niedobór erytropoetyny. Etiologia niedokrwistości u pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej jest wieloczynnikowa i obejmuje głównie niedobór erytropoetyny oraz zmniejszoną odpowiedź komórek macierzystych erytropoezy na endogenną erytropoetynę.

Mechanizm pobudzania erytropoezy przez darbepoetynę alfa jest taki sam, jak w przypadku hormonu endogennego. Darbepoetyna alfa posiada pięć łańcuchów węglowodanowych, których części N-końcowe są połączone wiązaniami sieciowymi, natomiast hormon endogenne i r-HuEPO posiadają trzy łańcuchy. Budowa cząsteczkowa pozostałych reszt cukrowych jest identyczna jak w przypadku endogennego hormonu. Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, darbepoetyna alfa charakteryzuje się dłuższym całkowitym okresem półtrwania w porównaniu z r-HuEPO i co za tym idzie, większą aktywnością w warunkach *in vivo*. Mimo różnic w budowie cząsteczkowej, darbepoetyna alfa wykazuje wysoką swoistość wobec receptora dla erytropoetyny.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 314 pacjentów z rakiem płuca otrzymujących chemioterapię z cisplatyną, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi ($p < 0,001$).

W badaniach klinicznych wykazano, że działanie darbepoetyny alfa po podaniu pojedynczej dawki co trzy tygodnie, co dwa tygodnie lub co tydzień jest podobne i nie wymaga zwiększenia dawki całkowitej.

Bezpieczeństwo i skuteczność leczenia produktem Nespo podawanym raz na 3 tygodnie w celu zmniejszenia konieczności wykonania przetoczeń koncentratu krwinek czerwonych u chorych poddawanych chemioterapii oceniono w randomizowanym, podwójnie ślepy, wielośrodkowym badaniu klinicznym. Przeprowadzono je z udziałem 705 pacjentów z niedokrwistością i nowotworami złośliwymi (z wyjątkiem nowotworów pochodzenia szpikowego), otrzymujących wielocykliczną chemioterapię. Pacjentów losowo przydzielano do dwóch grup; otrzymujących Nespo w dawce 500 µg raz na 3 tygodnie, lub - 2,25 µg/kg raz na tydzień. W obu grupach zmniejszono dawkę o 40% w stosunku do pierwotnej (np. do 300 µg w dawkowaniu raz na 3 tygodnie i 1,35 µg/kg w grupie leczonej raz na tydzień), jeżeli stężenie hemoglobiny wzrosło więcej niż o 1 g/l w ciągu 14 dni. W grupie otrzymującej Nespo raz na 3 tygodnie 72% pacjentów wymagało zmniejszenia dawki, a w grupie leczonej raz na tydzień - 75% pacjentów. Badanie to potwierdza, że podawanie stałej dawki 500 µg produktu Nespo raz na 3 tygodnie jest porównywalne z dawkowaniem raz na tydzień w odniesieniu do pacjentów otrzymujących przynajmniej jedno przetoczenie koncentratu krwinek czerwonych od tygodnia piątego do końca cyklu leczenia.

W prospektywnym, randomizowanym badaniu klinicznym z placebo i podwójnie ślepą próbą, przeprowadzonym z udziałem 344 pacjentów z niedokrwistością, otrzymujących chemioterapię z powodu złośliwych procesów rozrostowych układu chłonnego, stwierdzono znaczne zmniejszenie konieczności przetoczeń krwi i poprawę odpowiedzi hemoglobiny na leczenie ($p < 0,001$). Stwierdzono także złagodzenie objawów zmęczenia mierzonych za pomocą funkcjonalnej skali zmęczenia podczas leczenia przeciwnowotworowego (Functional Assessment of Cancer Therapy-fatigue – FACT-fatigue).

Erytropoetyny są czynnikami wzrostu przede wszystkim stymulującymi produkcję erytrocytów. Receptory dla erytropoetyny mogą znajdować się na powierzchni różnych komórek nowotworowych.

W pięciu dużych kontrolowanych badaniach, przeprowadzonych z udziałem 2833 pacjentów, oceniano czas przeżycia i progresję nowotworu; cztery z nich były badaniami z podwójnie ślepą próbą i grupą kontrolną placebo, a jedno – badaniem otwartym. Do dwóch z nich rekrutowano pacjentów stosujących chemioterapię. W dwóch badaniach docelowe stężenie hemoglobiny wynosiło > 13 g/dl; w pozostałych trzech 12-14 g/dl. W badaniu otwartym nie stwierdzono żadnej różnicy odnośnie czasu całkowitego przeżycia między grupą pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną a grupą kontrolną. W czterech badaniach z grupą kontrolną placebo współczynniki ryzyka dla całkowitego przeżycia wahały się w zakresie od 1,25 do 2,47 na korzyść grupy kontrolnej. W badaniach tych wykazano niewytłumaczalne, konsekwentne i statystycznie istotne zwiększenie śmiertelności u pacjentów z niedokrwistością towarzyszącą różnym często spotykanym nowotworom, przyjmujących rekombinowaną ludzką erytropoetynę, w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniku oceny czasu całkowitego przeżycia uzyskanego w tych badaniach nie można w sposób zadowalający wytłumaczyć istnieniem różnic w częstości występowania zakrzepicy i pokrewnych powikłań między pacjentami przyjmującymi rekombinowaną ludzką erytropoetynę a grupą kontrolną.

Przeprowadzono również systematyczną analizę danych ponad 9000 pacjentów z chorobą nowotworową uczestniczących w 57 badaniach klinicznych. W metaanalizie danych dotyczących czasu całkowitego przeżycia uzyskano współczynnik ryzyka rzędu 1,08 na korzyść grupy kontrolnej (95% przedział ufności: 0,99, 1,18; 42 badania, 8167 pacjentów).

U pacjentów leczonych rekombinowaną ludzką erytropoetyną obserwowano zwiększenie ryzyka względnego wystąpienia incydentów zakrzepowo-zatorowych (RR 1,67; 95% przedział ufności: 1,35, 2,06; 35 badań, 6769 pacjentów). Jest to zatem konsekwentny dowód wskazujący na możliwość wyrządzenia istotnej szkody pacjentom z chorobą nowotworową leczonym rekombinowaną ludzką erytropoetyną. Nie wiadomo, w jakim stopniu powyższe rezultaty można przełożyć na zalecenia, dotyczące podawania rekombinowanej ludzkiej erytropoetyny pacjentom z chorobą nowotworową,

stosującym chemioterapię w celu uzyskania docelowego stężenia hemoglobiny nie większego niż 13 g/dl, ponieważ do analizy włączono dane niewielkiej liczby pacjentów z tej populacji.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Z uwagi na większą zawartość węglowodanów, stężenie darbepoetyny alfa w krążeniu utrzymuje się powyżej minimalnego stężenia stymulacji erytropoezy dłużej, niż po podaniu równoważnej dawki r-HuEPO. Dzięki temu rzadsze dawkowanie darbepoetyny umożliwia uzyskanie tej samej odpowiedzi biologicznej.

Pacjenci z przewlekłą niewydolnością nerek

Właściwości farmakokinetyczne darbepoetyny alfa analizowano w badaniach klinicznych obejmujących pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek, otrzymujących lek dożylnie lub podskórnie. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa wynosi 21 godzin ($SD = 7,5$) po podaniu dożylnym. Klirens darbepoetyny alfa wynosi 1,9 ml/h/kg mc. ($SD = 0,56$), a współczynnik objętości dystrybucji (V_{ss}) jest w przybliżeniu równy objętości osocza (50 ml/kg). Biodostępność po podaniu podskórnym wynosi 37%. Całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa podawanej podskórnie w dawkach od 0,6 do 2,1 $\mu\text{g/kg mc.}$ raz na miesiąc wyniósł 73 godziny ($SD = 24$). Dłuższy całkowity okres półtrwania darbepoetyny alfa po podaniu podskórnym w stosunku do podania dożylnego wynika z procesów kinetycznych związanych z wchłanianiem po podaniu podskórnym. W badaniach klinicznych obserwowano niewielką kumulację w przypadku obu dróg podania. W badaniach przedklinicznych wykazano, że klirens nerkowy jest minimalny (wynosi do 2% klirensu całkowitego) i nie wpływa na okres półtrwania leku w surowicy.

W celu oceny wielkości dawki, utrzymującej stężenie hemoglobiny, analizowano dane pochodzące z badań klinicznych prowadzonych w Europie z udziałem 809 pacjentów otrzymujących Nespo. Nie stwierdzono różnicy pomiędzy średnią dawką tygodniową podawaną dożylnie lub podskórnie.

Na podstawie oceny farmakokinetyki darbepoetyny alfa u dializowanych lub niedializowanych dzieci (w wieku od 3 do 16 lat) z przewlekłymi chorobami nerek ustalono profile farmakokinetyczne dla okresów próbkowania trwających do 1 tygodnia (168 godzin) po podaniu produktu w dawce jednorazowej podskórnie lub dożylnie. W porównaniu z danymi farmakokinetycznymi uzyskanymi w takim samym okresie próbkowania u osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek wykazano, że farmakokinetyka darbepoetyny alfa u osób dorosłych i dzieci z przewlekłymi chorobami nerek była zbliżona. Po podaniu produktu dożylnie obserwowano różnicę w zakresie pola pod krzywą od 0 do nieskończoności ($AUC_{[0-\infty]}$) u dzieci i osób dorosłych wynoszącą około 25%; różnica ta jednak była mniejsza niż obserwowana u dzieci dwukrotna wartość zakresu $AUC_{(0-\infty)}$. Po podaniu produktu podskórnie wartości $AUC_{(0-\infty)}$ u dzieci i dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek były zbliżone. Po podaniu produktu podskórnie i dożylnie okres biologicznego półtrwania u dzieci i osób dorosłych z przewlekłymi chorobami nerek także był zbliżony.

Pacjenci z chorobą nowotworową otrzymujący chemioterapię

U pacjentów z chorobą nowotworową, po podskórnym podaniu darbepoetyny alfa w dawce 2,25 $\mu\text{g/kg mc.}$ średnie stężenie szczytowe wynoszące 10,6 ng/ml ($SD = 5,9$) uzyskano po średnio 91 godzinach ($SD = 19,7$). Uzyskane parametry były zgodne z liniową charakterystyką farmakokinetyczną w szerokim zakresie dawek (od 0,5–8 $\mu\text{g/kg mc.}$ tygodniowo do 3–9 $\mu\text{g/kg mc.}$ co dwa tygodnie). Parametry farmakokinetyczne nie uległy zmianie w czasie leczenia z zastosowaniem wielu dawek w okresie 12 tygodni (dawkowanie raz na tydzień lub raz na dwa tygodnie). W miarę zbliżania się do stanu równowagi stacjonarnej stwierdzono oczekiwane umiarkowane ($<$ dwukrotne) zwiększenie stężenia w surowicy. Niemniej jednak nie doszło do niespodziewanej kumulacji wywołanej powtarzaniem dawkowania. Badanie farmakokinetyczne z udziałem pacjentów z anemią wywołaną chemioterapią, którzy otrzymywali podskórnie darbepoetynę alfa w dawce 6,75 $\mu\text{g/kg mc.}$ co trzy tygodnie w skojarzeniu z chemioterapią umożliwiło określenie charakterystyki całkowitego okresu półtrwania. W tym badaniu całkowity okres półtrwania wyniósł 74 godziny ($SD = 27$).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

We wszystkich badaniach prowadzonych na psach i szczurach stwierdzono, że Nespo powodował znaczące zwiększenie wartości hemoglobiny, hematokrytu, ilości krwinek czerwonych i retikulocytów, co jest zgodne ze spodziewanym działaniem farmakologicznym.

Uznano, że wszystkie zdarzenia niepożądane towarzyszące bardzo dużym dawkom leku, były związane z nadmiernym działaniem farmakologicznym (zmniejszoną perfuzją tkanek wywołaną nadmierną lepkością krwi). Obejmowały one włóknienie szpiku kostnego i przerost śledziony, jak również poszerzenie zespołu QRS w zapisie EKG, stwierdzone w badaniach na psach. Nie stwierdzono zaburzeń rytmu serca, ani zmian odstępu QT.

W warunkach *in vitro* oraz *in vivo* Nespo nie wykazywał działania genotoksycznego ani wpływu na proces proliferacji komórek niezwiązanych z układem krwiotwórczym. W badaniach przewlekłej toksyczności w żadnej z tkanek nie obserwowano działania sprzyjającego rozwojowi guzów nowotworowych ani niespodziewanego działania mitogennego. W długotrwałych badaniach na zwierzętach nie oceniano rakotwórczości darbepoetyny alfa.

W badaniach na szczurach i królikach nie stwierdzono istotnych klinicznie dowodów występowania szkodliwego wpływu na ciążę, rozwój embrionalny i płodowy, przebieg porodu ani na rozwój w okresie poporodowym. Lek przenika przez łożysko w minimalnym stopniu. Nie stwierdzono wpływu na płodność.

6. DANE FARMACEUTYCZNE:

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu dwufosforan
Sodu wodorofosforan
Sodu chlorek
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Z uwagi na brak badań dotyczących zgodności, produktu Nespo nie należy mieszać ani podawać we wlewie razem z innymi lekami.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać pojemnik w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

W warunkach leczenia ambulatoryjnego po wyjęciu z lodówki Nespo może być jednokrotnie przechowywany przez nie dłużej niż siedem dni w temperaturze pokojowej (do 25°C).

Półautomatyczny wstrzykiwacz, który został wyjęty z lodówki i osiągnął temperaturę pokojową (do 25°C), należy użyć w ciągu siedmiu dni lub wyrzucić.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Opakowanie zawiera 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz zawiera 500 µg produktu Nespo do wstrzykiwań w 1 ml roztworu (500 µg/ml).

Strzykawki wchodzące w skład półautomatycznego wstrzykiwacza wykonane ze szkła typu I są zaopatrzone w igły stalowe o rozmiarze 27 G. Osłonka na igłę w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera suchą, naturalną gumę (pochodną lateksu). Patrz punkt 4.4.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Opakowanie zawiera ulotkę dla pacjenta wraz z pełną instrukcją dotyczącą sposobu użycia.

Nespo (SureClick) w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera całkowitą dawkę dla każdej prezentacji.

Nespo jest produktem jałowym, niezawierającym środków konserwujących. Z jednego półautomatycznego wstrzykiwacza nie należy podawać więcej niż jedną dawkę. Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz może być użyty tylko raz. Wszelkie pozostałości leku znajdujące się we wstrzykiwaczu należy usunąć.

Przed podaniem produktu Nespo należy upewnić się, że roztwór nie zawiera widocznych drobin. Do podania nadają się wyłącznie roztwory bezbarwne, przejrzyste lub lekko opalizujące. Nie wstrząsać. Przed wstrzyknięciem odstawić wstrzykiwacz do osiągnięcia temperatury pokojowej.

Należy zmieniać miejsca wykonywanych iniekcji w celu uniknięcia dyskomfortu w miejscu wstrzyknięcia.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/056 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/068 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data pierwszego pozwolenia: 8 czerwca 2001
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 maja 2006

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekczniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH)
ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE
SERII**
- B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

**A. WYTWÓRCA SUBSTANCJI BIOLOGICZNIE CZYNNEJ(YCH) ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

Nazwa i adres wytwórcy substancji biologicznie czynnej(ych)

Amgen Manufacturing Limited
PO Box 4060, Road 31 km 24.6
Juncos, PR 00777-4060
Puerto Rico

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Amgen Europe B.V.
Amgen European Logistics Center (ELC)
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Holandia

B. WARUNKI POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

• **KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na podstawie zastrzeżonej recepty (Patrz Aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2)

• **WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Nie dotyczy.

• **INNE WARUNKI**

System nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii

Podmiot odpowiedzialny musi zapewnić, że system nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii opisany w wersji 3.0, przedstawionej w Module 1.8.1 wniosku o pozwolenie na dopuszczenie do obrotu, został wdrożony i funkcjonuje przed wprowadzeniem i po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Plan Zarządzania Ryzykiem

Właściciel pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zobowiązuje się do przeprowadzenia badań i wypełnienia dodatkowych zobowiązań dotyczących bezpieczeństwa stosowania leku, wyszczególnionych w planie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii, który uzgodniono w Planie Zarządzania Ryzykiem, wersja 1 (dn. 20.04.2007 r.). Plan ten znajduje się w Module 1.8.2 wniosku rejestracyjnego oraz w kolejnych uaktualnieniach Planu zatwierdzonych przez komitet CHMP.

Zgodnie z wytycznymi komitetu CHMP dotyczącymi systemów zarządzania ryzykiem dla produktów leczniczych dla ludzi, zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć w tym samym czasie, co następny raport okresowy.

Dodatkowo zaktualizowany Plan Zarządzania Ryzykiem należy złożyć:

- jeśli otrzymana nowa informacja może mieć wpływ na obecną specyfikację bezpieczeństwa, plan monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii lub działania zmniejszające ryzyko

- w czasie 60 dni od osiągnięcia przełomowego wyniku odnośnie monitorowania bezpieczeństwa farmakoterapii lub działań zmniejszających ryzyko
- na prośbę agencji EMEA

Raporty okresowe (PSUR)

Pediatryczne raporty okresowe będą składane do władz rejestracyjnych co 6 miesięcy w ciągu pierwszych 2 lat od zatwierdzenia dla produktu Nespo rozszerzonego wskazania pediatrycznego w przewlekłej chorobie nerek.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 10 mikrogramów darbepoetyny alfa
(25 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/001 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/002 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 10 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,4 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 10 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,4 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 10 mikrogramów darbepoetyny alfa
(25 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/033

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 10 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,375 ml zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa
(40 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/003 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/004 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,375 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 15 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,375 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,375 ml zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa
(40 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/034

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 15 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,375 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 20 mikrogramów darbepoetyny alfa
(40 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/005 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/006 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 20 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 20 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 20 mikrogramów darbepoetyny alfa
(40 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/035

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 20 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 30 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 30 mikrogramów darbepoetyny alfa
(100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/007 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/008 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 30 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,3 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 30 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 30 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 30 mikrogramów darbepoetyny alfa
(100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/036

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 30 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,3 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa
(100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/009 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/010 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,4 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 40 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,4 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa
(100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/037

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 40 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,4 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 50 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 50 mikrogramów darbepoetyny alfa
(100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/011 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/012 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 50 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 50 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 50 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 50 mikrogramów darbepoetyny alfa
(100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/038

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 50 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/013 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/014 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,3 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 60 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/039

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 60 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,3 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 80 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 80 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/015 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/016 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 80 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,4 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 80 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,4 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 80 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,4 ml zawiera 80 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/040

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 80 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 100 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/017 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/018 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 100 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,5 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 100 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 100 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,5 ml zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/041

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 100 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,5 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 130 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,65 ml zawiera 130 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,
JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/069 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/070 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 130 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,65 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 130 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,65 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 130 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,65 ml zawiera 130 mikrogramów darbepoetyny alfa
(200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,
JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/071

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 130 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,65 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 150 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa
(500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/019 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/020 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 150 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,3 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 150 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,3 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 150 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,3 ml zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa
(500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/042

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 150 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,3 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 300 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,6 ml zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa
(500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/021 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/022 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 300 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
0,6 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 300 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,6 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 300 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 0,6 ml zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa
(500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/043

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 300 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,6 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 500 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa
(500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 ampułko-strzykawki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/031 1 ampulko-strzykawka

EU/1/01/184/032 4 ampulko-strzykawki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA BLISTRACH LUB OPAKOWANIACH FOLIOWYCH
BLISTER ZAWIERAJĄCY AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 500 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa

2. NAZWA PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Dompé

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. INNE

iv./sc.
1 ml

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ W BLISTRZE**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 500 µg
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 500 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda ampułko-strzykawka o pojemności 1 ml zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa
(500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 ampułko-strzykawka przeznaczona do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/044

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH ETYKIETA NA AMPUŁKO-STRZYKAWKĘ BEZ BLISTRA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Nespo 500 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

1 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiołce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiołka o pojemności 1 ml zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 fiołki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/023 1 fiolka

EU/1/01/184/024 4 fiołki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 15 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 25 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiołka o pojemności 1 ml zawiera 25 mikrogramów darbepoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 fiołki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/025 1 fiolka

EU/1/01/184/026 4 fiołki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 25 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiolka o pojemności 1 ml zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 fiolki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/027 1 fiołka

EU/1/01/184/028 4 fiołki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 40 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE FIOŁKĘ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiolce
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każda fiołka o pojemności 1 ml zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek,
polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiołka przeznaczona do jednorazowego użytku
4 fiołki przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania dożylnego lub podskórnego
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/029 1 fiołka

EU/1/01/184/030 4 fiołki

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA FIOŁKĘ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 60 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
iv./ sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

Dompe Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,4 ml zawiera 10 mikrogramów darbepoetyny alfa (25 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/045 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/057 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 10 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 15 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,375 ml zawiera 15 mikrogramów darbepoetyny alfa (40 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/046 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/058 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 15 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,375 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,5 ml zawiera 20 mikrogramów darbepoetyny alfa (40 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/047 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/059 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 20 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 30 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,3 ml zawiera 30 mikrogramów darbepoetyny alfa (100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/048 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/060 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 30µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,3 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 40 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,4 ml zawiera 40 mikrogramów darbepoetyny alfa (100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/049 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/061 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 40 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 50 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,5 ml zawiera 50 mikrogramów darbepoetyny alfa (100 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/050 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/062 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 50 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 60 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,3 ml zawiera 60 mikrogramów darbepoetyny alfa (200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/051 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/063 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 60 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,3 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 80 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,4 ml zawiera 80 mikrogramów darbepoetyny alfa (200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/052 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/064 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 80 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,4 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 100 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,5 ml zawiera 100 mikrogramów darbepoetyny alfa (200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/053 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/065 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 100 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,5 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 130 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,65 ml zawiera 130 mikrogramów darbepoetyny alfa (200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/072 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/073 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 130 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,65 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 150 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,3 ml zawiera 150 mikrogramów darbepoetyny alfa (200 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW,
JEŚLI WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/054 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/066 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 150 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,3 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 300 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 0,6 ml zawiera 300 mikrogramów darbepoetyny alfa (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/055 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/067 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 300 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

0,6 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH
PUDEŁKO ZAWIERAJĄCE PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ**

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nespo 500 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu
Darbepoetyna alfa

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ (CZYNNYCH)

Każdy półautomatyczny wstrzykiwacz o pojemności 1 ml zawiera 500 mikrogramów darbepoetyny alfa (500 mikrogramów/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu dwufosforan, sodu wodorofosforan, sodu chlorek, polisorbat 80, woda do wstrzykiwań

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

SureClick x1

1 półautomatyczny wstrzykiwacz przeznaczony do jednorazowego użytku

To pudełko zawiera 1 półautomatyczny wstrzykiwacz, który jest częścią opakowania składającego się z 4 pudełek, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

SureClick x 4

4 półautomatyczne wstrzykiwacze przeznaczone do jednorazowego użytku

5. SPOSÓB I DROGA (DROGI) PODANIA

Do podawania podskórnego

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEDOSTĘPNYM I NIEWIDOCZNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP):

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO
PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI
WŁAŚCIWE**

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER (NUMERY) POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/01/184/056 opakowanie zawierające 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem
EU/1/01/184/068 opakowanie zawierające 4 pojedyncze pudełka, każde z półautomatycznym wstrzykiwaczem

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot):

14. KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Lek wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA BRAJLEM****MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH
ETYKIETA NA PÓLAUTOMATYCZNY WSTRZYKIWACZ****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA**

Nespo 500 µg do wstrzykiwań
Darbepoetin alfa
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1 ml

6. INNE

Dompé Biotec S.p.A.

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Nespo 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 15 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 30 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 40 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 50 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 60 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 80 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 100 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 130 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 150 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 300 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce
Nespo 500 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce

Darbepoetyna alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, personelu pielęgniarzkiego lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.

Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza prowadzącego, personel pielęgniarzki lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Nespo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nespo
3. Jak stosować Nespo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nespo
6. Inne informacje
7. Instrukcja dotycząca samodzielnego wstrzykiwania leku Nespo za pomocą ampulko-strzykawki

1. CO TO JEST NESPO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lekarz przepisał Nespo (lek przeciwko niedokrwistości) w celu leczenia niedokrwistości (anemii). Niedokrwistość występuje wówczas, gdy krew zawiera niewystarczającą ilość krwinek czerwonych. Objawy niedokrwistości mogą obejmować zmęczenie, osłabienie i duszność.

Nespo działa dokładnie w taki sam sposób jak naturalny hormon – erytropoetyna. Erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach. Powoduje ona zwiększenie wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku kostnym. Substancja czynna leku Nespo, darbepoetyna alfa, jest produkowana z komórek jajników chomika chińskiego (CHO-K1) za pomocą metod inżynierii genetycznej.

Przewlekła niewydolność nerek

Nespo jest stosowany w leczeniu objawowej niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek u dorosłych i dzieci. Niewydolne nerki nie wytwarzają wystarczającej ilości naturalnego hormonu, erytropoetyny, co często prowadzi do rozwoju niedokrwistości.

Ponieważ organizm potrzebuje pewnego czasu do wytworzenia większej ilości krwinek czerwonych, pierwsze skutki leczenia będą odczuwalne po około czterech tygodniach. Zwykły rozkład dializ nie wpływa na skuteczność leczenia niedokrwistości za pomocą leku Nespo.

Chemioterapia

Nespo stosuje się w celu leczenia objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem złośliwych nowotworów pochodzenia szpikowego).

Jednym z głównych objawów niepożądanych chemioterapii jest wstrzymanie wytwarzania wystarczającej ilości komórek krwi w szpiku kostnym. Zaburzenia dotyczą w pierwszej kolejności krwinek białych, ponieważ krwinki czerwone mają znacznie dłuższy czas przeżycia w krwi krążącej. W miarę zbliżania się do zakończenia chemioterapii ilość krwinek czerwonych we krwi może się zmniejszać, powodując niedokrwistość szczególnie, jeśli podawano duże dawki chemioterapeutyków.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NESPO

Kiedy NIE stosować leku Nespo:

- jeśli pacjent ma wykryte nadciśnienie tętnicze, które nie jest skutecznie leczone innymi lekami przepisnymi przez lekarza prowadzącego lub
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na Nespo (darbepoetynę alfa), r-HuEPO lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nespo.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Nespo

Należy poinformować lekarza, jeśli **występują** obecnie lub **występowały** w przeszłości:

- wysokie ciśnienie tętnicze, które jest kontrolowane lekami przepisnymi przez lekarza prowadzącego,
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa,
- napady padaczkowe (napady drgawek),
- drgawki,
- choroby wątroby,
- brak skuteczności leków stosowanych w niedokrwistości lub
- uczulenie na lateks (osłonka na igłę w ampułko-strzykawce zawiera pochodną lateksu).

Specjalne ostrzeżenia

- Jeśli pacjent zauważy nasilenie zmęczenia i brak energii, może to oznaczać wystąpienie aplazji układu czerwonych krwinek (PRCA), której przypadki odnotowywano. Aplazja układu

czerwonokrwinkowego oznacza, że organizm przestaje produkować lub zmniejsza produkcję czerwonych krwinek, co powoduje ciężką anemię. Jeśli pacjent ma takie objawy, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który ustali najlepszy dla pacjenta przebieg leczenia niedokrwistości.

- Należy starać się utrzymać stężenie hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl.
- U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ryzyko wystąpienia poważnych problemów sercowych lub naczyniowych (zdarzeń sercowo-naczyniowych) jest zwiększone, jeśli stężenie hemoglobiny jest zbyt wysokie.
- Pacjenci z chorobą nowotworową powinni mieć świadomość, że lek Nespo może działać jako czynnik wzrostu komórek krwi i w pewnych okolicznościach może to niekorzystnie wpływać na istniejący nowotwór. W zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta zaleconym leczeniem może być przetoczenie krwi. Należy omówić to z lekarzem.
- Stosowanie leku przez zdrowe osoby może powodować zagrażające życiu zaburzenia pracy serca lub naczyń krwionośnych.

Stosowanie leku Nespo z innymi lekami

Ilość krwinek czerwonych we krwi może wpływać na działanie cyklosporyny i takrolimusu. Należy poinformować lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z tych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Nespo z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie wpływa na działanie leku Nespo.

Ciąża i karmienie piersią

Nie prowadzono badań działania leku Nespo u ciężarnych kobiet. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza prowadzącego o:

- ciąży,
- podejrzeniu ciąży lub
- planach zajścia w ciążę.

Brak danych dotyczących przenikania darbepoetyny do ludzkiego mleka. Podczas stosowania leku Nespo należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nespo nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

3. JAK STOSOWAĆ NESPO

Po przeprowadzeniu badań krwi lekarz zdecydował, że konieczne jest stosowanie leku Nespo, jeśli stężenie hemoglobiny jest równe 10 g/dl lub mniejsze. Lekarz udzieli informacji o wskazanej dawce i częstotliwości podawania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl. To może się różnić w zależności od tego czy pacjent jest dorosły, czy jest dzieckiem.

Informacja dotycząca samodzielnego wstrzykiwania leku Nespo

Lekarz prowadzący może zdecydować, że najkorzystniejsze będzie samodzielne wstrzykiwanie leku Nespo przez pacjenta. Lekarz prowadzący, personel pielęgniarstwa lub farmaceuta pokaże sposób samodzielnego wstrzykiwania. Nie należy podejmować prób wstrzykiwania leku bez uprzedniego przeszkolenia w zakresie tej techniki. **Nigdy nie należy wstrzykiwać samodzielnie leku Nespo do żyły.**

Przewlekła niewydolność nerek

Nespo podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie lub raz w miesiącu pod powierzchnię skóry (podskórnie) lub do światła żyły (dożylnie).

Lekarz wybierze najwłaściwszy sposób podawania.

Dawka początkowa leku Nespo na każdy kilogram masy ciała stosowana w leczeniu niedokrwistości wynosi:

- 0,75 mikrogramów raz na dwa tygodnie lub
- 0,45 mikrogramów raz w tygodniu.

Lekarz zleci regularne pobieranie krwi do badań w celu stwierdzenia reakcji niedokrwistości na leczenie i w razie konieczności może skorygować dawkę co cztery tygodnie leczenia.

Po ustąpieniu niedokrwistości lekarz będzie wciąż prowadził regularne badania krwi i ewentualnie ponownie skoryguje dawkę do potrzeb długotrwałego leczenia niedokrwistości. Lekarz prowadzący poinformuje o zmianie dawki.

Także ciśnienie tętnicze będzie mierzone w regularnych odstępach czasu, szczególnie na początku leczenia.

W niektórych przypadkach lekarz zleci uzupełniające stosowanie produktów żelaza.

Lekarz może zdecydować o zmianie sposobu podawania wstrzyknięć (podskórnie lub dożylnie). W przypadku zmiany sposobu stosowania leku zostanie podana taka sama dawka, a następnie pobrane zostaną próbki krwi w celu potwierdzenia, że leczenie niedokrwistości przebiega bez zakłóceń.

Jeżeli lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia za pomocą r-HuEPO (erytropoetyny wytwarzanej metodami inżynierii genetycznej) i rozpoczęciu stosowania leku Nespo, przepisze również jak lek Nespo powinien być stosowany – raz na tydzień czy raz na dwa tygodnie. Droga podania jest taka sama jak w przypadku r-HuEPO. Lekarz poinformuje o wielkości i częstotliwości przyjmowania stosowanej dawki oraz o dostosowaniu dawki, jeśli okaże się to konieczne.

Chemioterapia

Nespo podaje się raz na tydzień lub raz na trzy tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu, pod powierzchnię skóry.

Dawka początkowa stosowana w leczeniu niedokrwistości wynosi:

- 500 mikrogramów raz na trzy tygodnie (6,75 mikrogramów leku Nespo na każdy kilogram masy ciała) lub
- 2,25 mikrogramów (raz na tydzień) leku Nespo na każdy kilogram masy ciała.

Lekarz zleci regularne pobieranie krwi do badań w celu stwierdzenia wpływu leczenia na niedokrwistość i w razie konieczności może zmienić stosowaną dawkę. Leczenie zostanie zakończone po upływie około czterech tygodni od ukończenia chemioterapii. Lekarz poinformuje o dokładnym momencie zakończenia przyjmowania leku Nespo.

W niektórych przypadkach lekarz może zlecić uzupełniające stosowanie produktów żelaza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nespo

Zażyte dawki leku Nespo większej niż zalecana nie powinno grozić poważnymi konsekwencjami. Niemniej jednak w takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, personelem pielęgniarskim lub farmaceutą. W razie złego samopoczucia należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego, personel pielęgniarski lub farmaceutę.

Pominięcie wstrzyknięcia dawki leku Nespo

W razie pominięcia dawki leku Nespo, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia terminu wstrzyknięcia kolejnej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Nespo może powodować objawy niepożądane, chociaż nie u każdego one występują.

U pacjentów stosujących Nespo zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (obserwowane u więcej niż 10 na 100 pacjentów)

- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- Zatrzymanie płynów (obrzęki)

Często (obserwowane u więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Tworzenie się skrzepów krwi (zakrzepica)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Wysypka i (lub) zaczerwienienie skóry

Rzadko (obserwowane u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Ciężkie reakcje alergiczne z następującymi objawami:

- Nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne (anafilaksje)
- Obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła. Może powodować to trudności przy przełykaniu i w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- Dusznosć
- Wysypka skórna
- Pokrzywka

Bardzo rzadko (obserwowane u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- Aplazja układu czerwonekrwinkowego (niedokrwistość, nasilenie zmęczenia, brak energii)

U pacjentów przyjmujących Nespo raportowano o występowaniu drgawek (ataków i napadów).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych utrzymuje się lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza prowadzącego, personel pielęgniarski lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NESPO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Nie stosować leku Nespo, jeśli podejrzewa się, że został zamrożony.

Jeśli ampulko-strzykawka została wyjęta z lodówki i pozostawała w temperaturze pokojowej około 30 minut przed wstrzyknięciem, powinna być użyta w ciągu 7 dni lub wyrzucona.

Nie stosować leku Nespo po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Nespo

Nespo jest dostępny w postaci ampulko-strzykawek zawierających 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 lub 500 mikrogramów substancji czynnej – darbepoetyny alfa.

Nespo zawiera również dwufosforan sodu, wodorofosforan sodu, chlorek sodu, polisorbat 80 i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nespo i co zawiera opakowanie

Nespo powinien być przejrzystą, bezbarwną lub lekko opalizującą cieczą. Nie wolno używać leku, jeśli widoczne są zmętnienia lub drobiny.

Nespo jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 4 ampulko-strzykawki (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie). Ampulko-strzykawki są dostępne w opakowaniach typu blister (1 i 4 w opakowaniu) lub bez opakowania typu blister (1 w opakowaniu).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

Inne informacje

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu posiadającego zezwolenie na produkcję i dopuszczenie do obrotu leku Nespo.

Data zatwierdzenia ulotki:

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA SAMODZIELNEGO WSTRZYKIWANIA LEKU NESPO ZA POMOCĄ AMPUŁKO-STRZYKAWKI

W tej części podano informacje dotyczące samodzielnego wykonywania wstrzyknięć leku Nespo. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku bez wcześniejszego przeszkolenia przeprowadzonego przez lekarza prowadzącego, personel pielęgniarstwa lub farmaceutę. W przypadku zapytań jak wstrzykiwać, należy zwrócić się z prośbą o pomoc do lekarza prowadzącego, personelu pielęgniarstwa lub farmaceuty.

W jaki sposób samodzielnie lub z pomocą innej osoby wykonać wstrzyknięcie leku Nespo w ampułko-strzykawkę?

Lekarz prowadzący przepisał wykonywanie wstrzyknięcia leku Nespo w ampułko-strzykawkę, podając lek do tkanki położonej tuż pod skórą. Lekarz prowadzący, personel pielęgniarstwa lub farmaceuta udzieli informacji o wielkości dawki i częstotliwości przyjmowania leku Nespo.

Wypożyczenie:

W celu wykonania samodzielnego wstrzyknięcia konieczne jest przygotowanie:

- nowej ampułko-strzykawki zawierającej lek Nespo oraz
- gazików nasączonych alkoholem lub podobnym środkiem.

Co należy zrobić przed samodzielnym podskórnym wstrzyknięciem leku Nespo?

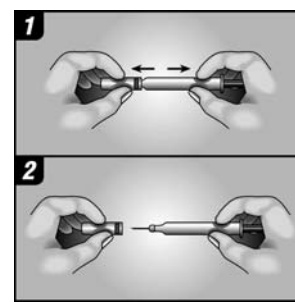
1. Wyjąć ampułko-strzykawkę leku Nespo z lodówki. Pozostawić w temperaturze pokojowej na około 30 minut. Dzięki temu wstrzyknięcie będzie mniej bolesne. Nie należy ogrzewać leku Nespo w inny sposób (na przykład w kuchenke mikrofalowej lub w gorącej wodzie). Co więcej, nie należy pozostawiać ampułko-strzykawki w miejscu, gdzie jest ona narażona na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
2. Nie wstrząsać ampułko-strzykawką.
3. **Nie** zdejmować zabezpieczenia za strzykawką aż do momentu kiedy wszystko przygotowane jest do wstrzyknięcia.
4. Upewnić się, że dawka jest właściwa i zgodna z przepisana przez lekarza.
5. Sprawdzić termin ważności ampułko-strzykawki (EXP:). Nie stosować leku, jeśli upłynął ostatni dzień miesiąca terminu ważności wskazanego na etykiecie.
6. Sprawdzić wygląd leku. Nespo powinien być przejrzystą, bezbarwną lub lekko opalizującą cieczą. Nie wolno używać leku, jeśli widoczne są zmeńnienia lub drobiny.

7. Starannie umyć ręce.

8. Zgromadzić niezbędne przedmioty w jednym, łatwo dostępnym i dobrze oświetlonym miejscu.

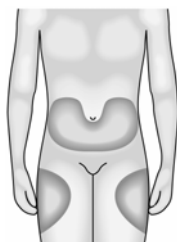
Jak przygotować wstrzyknięcie leku Nespo?

Przed wstrzyknięciem leku Nespo należy:



1. W celu uniknięcia wykrzywienia igły należy delikatnie, bez obracania zdjąć osłonkę, tak jak pokazano na rycinie 1 i 2.
2. Nie dotykać igły. Nie naciskać na tłok.
3. Drobne pęcherzyki powietrza mogą być widoczne w ampułko-strzykawce. Usunięcie tych pęcherzyków przed wstrzyknięciem nie jest konieczne. Wstrzyknięcie roztworu zawierającego pęcherzyki powietrza jest nieszkodliwe.
4. Teraz ampułko-strzykawka jest gotowa do użycia.

Gdzie należy samodzielnie wstrzykiwać lek?



Najlepsze miejsca samodzielnego wstrzyknięcia: górne części ud oraz brzuch. Jeśli inna osoba dokonuje wstrzyknięcia, może wykorzystać tylną część ramienia.

Należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia leku, jeśli dotychczasowe miejsce podawania będzie zaczerwienione i bolesne.

W jaki sposób należy samodzielnie wstrzykiwać lek?

1. Zdezynfekować skórę za pomocą gazika nasączonego alkoholem. Uchwycić (bez nadmiernego ściskania) fałd skóry pomiędzy kciukiem i palcem wskazującym.
2. Wkłuć igłę na całą długość w skórę, tak jak to pokazywali lekarz lub pielęgniarka.
3. Delikatnie pociągnąć tłok, upewniając się, że igła nie znajduje się w naczyniu krwionośnym. Jeżeli w ampułko-strzykawce pojawi się krew, wyjąć igłę (wraz z ampułko-strzykawką) i wprowadzić ją ponownie w inne miejsce.
4. Utrzymując fałd skóry pomiędzy palcami, wolno i ze stałym naciskiem wstrzykiwać lek aż do całkowitego opróżnienia strzykawki.
5. Usunąć igłę i puścić fałd skóry.
6. Jeśli w miejscu ukłucia pojawi się kropla krwi, należy ją delikatnie wytrzeć wacikiem lub gazikiem. Nie wolno pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia. Jeśli to konieczne, w miejscu wstrzyknięcia można przykleić plaster.
7. Jedna ampułko-strzykawka służy do wykonania wyłącznie jednego wstrzyknięcia. Część leku Nespo pozostała w ampułko-strzykawce nie nadaje się do użytku.

Ważne:

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy bez wahania zwrócić się o pomoc do lekarza prowadzącego, personelu pielęgniarskiego lub farmaceuty.

Usuwanie zużytych ampułko-strzykawek

- Nie nakładać osłonki na zużyte igły, ponieważ przypadkowo może dojść do ukłucia.
- Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Zużyta ampułko-strzykawkę należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Nespo 15 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Nespo 25 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Nespo 40 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Nespo 60 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w fiolce

Darbepoetyna alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, personelu pielęgniarzkiego lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.

Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza prowadzącego, personel pielęgniarzki lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Nespo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nespo
3. Jak stosować Nespo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nespo
6. Inne informacje

1. CO TO JEST NESPO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lekarz przepisał Nespo (lek przeciwko niedokrwistości) w celu leczenia niedokrwistości (anemii). Niedokrwistość występuje wówczas, gdy krew zawiera niewystarczającą ilość krwinek czerwonych. Objawy niedokrwistości mogą obejmować zmęczenie, osłabienie i duszność.

Nespo działa dokładnie w taki sam sposób, jak naturalny hormon – erytropoetyna. Erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach. Powoduje ona zwiększenie wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku kostnym. Substancją czynną leku Nespo, darbepoetyna alfa, jest produkowana z komórek jajników chomika chińskiego (CHO-K1) za pomocą metod inżynierii genetycznej.

Przewlekła niewydolność nerek

Nespo jest stosowany w leczeniu objawowej niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek u dorosłych i dzieci. Niewydolne nerki nie wytwarzają wystarczającej ilości naturalnego hormonu, erytropoetyny, co często prowadzi do rozwoju niedokrwistości.

Ponieważ organizm potrzebuje pewnego czasu do wytworzenia większej ilości krwinek czerwonych, pierwsze skutki leczenia będą odczuwalne po około czterech tygodniach. Zwykły rozkład dializ nie wpływa na skuteczność leczenia niedokrwistości za pomocą leku Nespo.

Chemioterapia

Nespo stosuje się w celu leczenia objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem złośliwych nowotworów pochodzenia szpikowego).

Jednym z głównych objawów niepożądanych chemioterapii jest wstrzymanie wytwarzania wystarczającej ilości komórek krwi w szpiku kostnym. Zaburzenia dotyczą w pierwszej kolejności krwinek białych, ponieważ krwinki czerwone mają znacznie dłuższy czas przeżycia w krwi krążącej. W miarę zbliżania się do zakończenia chemioterapii ilość krwinek czerwonych we krwi może się zmniejszać, powodując niedokrwistość szczególnie, jeśli podawano duże dawki chemioterapeutyków.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NESPO

Kiedy NIE stosować leku Nespo:

- jeśli pacjent ma wykryte nadciśnienie tętnicze, które nie jest skutecznie leczone innymi lekami przepisаныmi przez lekarza prowadzącego lub
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na Nespo (darbepoetynę alfa), r-HuEPO lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nespo.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Nespo

Należy poinformować lekarza, jeśli **występują** obecnie lub **występowały** w przeszłości:

- wysokie ciśnienie tętnicze, które nie jest kontrolowane lekami przepisаныmi przez lekarza prowadzącego,
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa,
- napady padaczkowe (napady drgawek),
- drgawki,
- choroby wątroby lub
- brak skuteczności leków stosowanych w niedokrwistości.

Specjalne ostrzeżenia

- Jeśli pacjent zauważył nasilenie zmęczenia i brak energii, może to oznaczać wystąpienie aplazji układu czerwonych krwinek (PRCA), której przykłady odnotowywano. Aplazja układu czerwonych krwinek oznacza, że organizm przestaje produkować lub zmniejsza produkcję czerwonych krwinek, co powoduje ciężką anemię. Jeśli pacjent ma takie objawy, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który ustali najlepszy dla pacjenta przebieg leczenia niedokrwistości.
- Należy starać się utrzymać stężenie hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl.
- U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ryzyko wystąpienia poważnych problemów sercowych lub naczyniowych (zdarzeń sercowo-naczyniowych) jest zwiększone, jeśli stężenie hemoglobiny jest zbyt wysokie.

- Pacjenci z chorobą nowotworową powinni mieć świadomość, że lek Nespo może działać jako czynnik wzrostu komórek krwi i w pewnych okolicznościach może to niekorzystnie wpływać na istniejący nowotwór. W zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta zaleconym leczeniem może być przetoczenie krwi. Należy omówić to z lekarzem.
- Stosowanie leku przez zdrowe osoby może powodować zagrażające życiu zaburzenia pracy serca lub naczyń krwionośnych.

Stosowanie leku Nespo z innymi lekami

Ilość krwinek czerwonych we krwi może wpływać na działanie cyklosporyny i takrolimusu. Należy poinformować lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z tych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Nespo z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie wpływa na działanie leku Nespo.

Ciąża i karmienie piersią

Nie prowadzono badań działania leku Nespo u ciężarnych kobiet. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza prowadzącego o:

- ciąży,
- podejrzeniu ciąży lub
- planach zajścia w ciążę.

Brak danych dotyczących przenikania darbepoetyny do ludzkiego mleka. Podczas stosowania leku Nespo należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nespo nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

3. JAK STOSOWAĆ NESPO

Po przeprowadzeniu badań krwi lekarz zdecydował, że konieczne jest stosowanie leku Nespo, jeśli stężenie hemoglobiny jest równe 10 g/dl lub mniejsze. Lekarz udzieli informacji o wskazanej dawce i częstotliwości podawania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl. To może się różnić w zależności od tego czy pacjent jest dorosły, czy jest dzieckiem.

Przewlekła niewydolność nerek

Nespo podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie lub raz w miesiącu pod powierzchnię skóry (podskórnie) lub do światła żyły (dożylnie).

Dawka początkowa leku Nespo na każdy kilogram masy ciała stosowana w leczeniu niedokrwistości wynosi:

- 0,75 mikrogramów raz na dwa tygodnie lub
- 0,45 mikrogramów raz w tygodniu.

Lekarz zleci regularne pobieranie krwi do badań w celu stwierdzenia reakcji niedokrwistości na leczenie i w razie konieczności może skorygować dawkę co cztery tygodnie leczenia.

Po ustąpieniu niedokrwistości lekarz będzie wciąż prowadził regularne badania krwi i ewentualnie ponownie skoryguje dawkę do potrzeb długotrwałego leczenia niedokrwistości. Lekarz prowadzący poinformuje o zmianie dawki.

Także ciśnienie tętnicze będzie mierzone w regularnych odstępach czasu, szczególnie na początku leczenia.

W niektórych przypadkach lekarz zleci uzupełniające stosowanie produktów żelaza.

Lekarz może zdecydować o zmianie sposobu podawania wstrzyknięć (podskórnie lub dożylnie). W przypadku zmiany sposobu stosowania leku zostanie podana taka sama dawka, a następnie pobrane zostaną próbki krwi w celu potwierdzenia, że leczenie niedokrwistości przebiega bez zakłóceń.

Jeżeli lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia za pomocą r-HuEPO (erytropoetyny wytwarzanej metodami inżynierii genetycznej) i rozpoczęciu stosowania leku Nespo, przepisze również jak lek Nespo powinien być stosowany – raz na tydzień czy raz na dwa tygodnie. Droga podania jest taka sama jak w przypadku r-HuEPO. Lekarz poinformuje o wielkości i częstotliwości przyjmowania stosowanej dawki oraz o dostosowaniu dawki, jeśli okaże się to konieczne.

Chemioterapia

Nespo podaje się raz na tydzień lub raz na trzy tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu, pod powierzchnię skóry.

Dawka początkowa stosowana w leczeniu niedokrwistości wynosi:

- 500 mikrogramów raz na trzy tygodnie (6,75 mikrogramów leku Nespo na każdy kilogram masy ciała) lub
- 2,25 mikrogramów (raz na tydzień) leku Nespo na każdy kilogram masy ciała.

Lekarz zleci regularne pobieranie krwi do badań w celu stwierdzenia wpływu leczenia na niedokrwistość i w razie konieczności może zmienić stosowaną dawkę. Leczenie zostanie zakończone po upływie około czterech tygodni od ukończenia chemioterapii. Lekarz poinformuje o dokładnym momencie zakończenia przyjmowania leku Nespo.

W niektórych przypadkach lekarz może zlecić uzupełniające stosowanie produktów żelaza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nespo

Zażycie dawki leku Nespo większej niż zalecana nie powinno grozić poważnymi konsekwencjami. Niemniej jednak w takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, personelem pielęgniarskim lub farmaceutą. W razie złego samopoczucia należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego, personel pielęgniarski lub farmaceutę.

Pominięcie wstrzyknięcia dawki leku Nespo

W razie pominięcia dawki leku Nespo, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia terminu wstrzyknięcia kolejnej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek, Nespo może powodować objawy niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów stosujących Nespo zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (obserwowane u więcej niż 10 na 100 pacjentów)

- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- Zatrzymanie płynów (obrzęki)

Często (obserwowane u więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Tworzenie się skrzepów krwi (zakrzepica)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Wysypka i (lub) zaczerwienienie skóry

Rzadko (obserwowane u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Ciężkie reakcje alergiczne z następującymi objawami:

- Nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne (anafilaksje)
- Obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła. Może powodować to trudności przy przełykaniu i w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy)
- Dusznosc
- Wysypka skórna
- Pokrzywka

Bardzo rzadko (obserwowane u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- Aplazja układu czerwonokrwinkowego (niedokrwistość, nasilenie zmęczenia, brak energii)

U pacjentów przyjmujących Nespo raportowano o występowaniu drgawek (ataków i napadów).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych utrzymuje się lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza prowadzącego, personel pielęgniarski lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NESPO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Nie stosować leku Nespo, jeśli podejrzewa się, że został zamrożony.

Jeśli fiolka została wyjęta z lodówki i pozostawała w temperaturze pokojowej około 30 minut przed wstrzyknięciem, powinna być użyta w ciągu 7 dni lub wyrzucona.

Nie stosować leku Nespo po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Nespo

Nespo jest dostępny w postaci fiolek zawierających 15, 25, 40 lub 60 mikrogramów substancji czynnej – darbepoetyny alfa.

Nespo zawiera również dwufosforan sodu, wodorofosforan sodu, sodu chlorek, polisorbat 80 i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nespo i co zawiera opakowanie

Nespo powinien być przejrzystą, bezbarwną lub lekko opalizującą cieczą. Nie wolno używać leku, jeśli widoczne są zmętnienia lub drobiny.

Nespo jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 lub 4 fiołki (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

Inne informacje

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu posiadającego zezwolenie na produkcję i dopuszczenie do obrotu leku Nespo.

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Lekniczych (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

ULOTKA DLA PACJENTA: INFORMACJA DLA UŻYTKOWNIKA

Nespo 10 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 15 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 20 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 30 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 40 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 50 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 60 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 80 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 100 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 130 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 150 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 300 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)
Nespo 500 mikrogramów roztwór do wstrzykiwań w półautomatycznym wstrzykiwaczu (SureClick)

Darbepoetyna alfa

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.

Należy zwrócić się do lekarza prowadzącego, personelu pielęgniarского lub farmaceuty, gdy potrzebna jest rada lub dodatkowa informacja.

Lek ten został przepisany ściśle określonej osobie i nie należy go przekazywać innym, gdyż może im zaszkodzić, nawet jeśli objawy ich choroby są takie same.

Jeśli nasili się którykolwiek z objawów niepożądanych lub wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza, personel pielęgniarский lub farmaceutę.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Nespo i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Nespo
3. Jak stosować Nespo
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Nespo
6. Inne informacje
7. Instrukcja dotycząca samodzielnego wstrzykiwania leku Nespo za pomocą półautomatycznego wstrzykiwacza

1. CO TO JEST NESPO I W JAKIM CELU SIĘ GO STOSUJE

Lekarz przepisał Nespo (lek przeciwko niedokrwistości) w celu leczenia niedokrwistości (anemii). Niedokrwistość występuje wówczas, gdy krew zawiera niewystarczającą ilość krwinek czerwonych. Objawy niedokrwistości mogą obejmować zmęczenie, osłabienie i duszność.

Nespo działa dokładnie w taki sam sposób jak naturalny hormon – erytropoetyna. Erytropoetyna jest wytwarzana w nerkach. Powoduje ona zwiększenie wytwarzania krwinek czerwonych w szpiku kostnym. Substancja czynna leku Nespo, darbepoetyna alfa, jest produkowana z komórek jajników chomika chińskiego (CHO-K1) za pomocą metod inżynierii genetycznej.

Przewlekła niewydolność nerek

Nespo jest stosowany w leczeniu objawowej niedokrwistości towarzyszącej przewlekłej niewydolności nerek u dorosłych i dzieci. Niewydolne nerki nie wytwarzają wystarczającej ilości naturalnego hormonu, erytropoetyny, co często prowadzi do rozwoju niedokrwistości.

Ponieważ organizm potrzebuje pewnego czasu do wytworzenia większej ilości krwinek czerwonych, pierwsze skutki leczenia będą odczuwalne po około czterech tygodniach. Zwykły rozkład dializ nie wpływa na skuteczność leczenia niedokrwistości za pomocą leku Nespo.

Chemioterapia

Nespo stosuje się w celu leczenia objawowej niedokrwistości u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię z powodu choroby nowotworowej (z wyjątkiem złośliwych nowotworów pochodzenia szpikowego).

Jednym z głównych objawów niepożądanych chemioterapii jest wstrzymanie wytwarzania wystarczającej ilości komórek krwi w szpiku kostnym. Zaburzenia dotyczą w pierwszej kolejności krwinek białych, ponieważ krwinki czerwone mają znacznie dłuższy czas przeżycia w krwi krążącej. W miarę zbliżania się do zakończenia chemioterapii ilość krwinek czerwonych we krwi może się zmniejszać, powodując niedokrwistość szczególnie, jeśli podawano duże dawki chemioterapeutyków.

2. INFORMACJE WAŻNE PRZED ZASTOSOWANIEM LEKU NESPO

Kiedy NIE stosować leku Nespo:

- jeśli pacjent ma wykryte nadciśnienie tętnicze, które nie jest skutecznie leczone innymi lekami przepisаныmi przez lekarza prowadzącego lub
- jeśli u pacjenta stwierdzono uczulenie na Nespo (darbepoetynę alfa), r-HuEPO lub którykolwiek z pozostałych składników leku Nespo.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując Nespo

Należy poinformować lekarza, jeśli **występują** obecnie lub **występowały** w przeszłości:

- wysokie ciśnienie tętnicze, które jest kontrolowane lekami przepisаныmi przez lekarza prowadzącego,
- niedokrwistość sierpowatokrwinkowa,
- napady padaczkowe (napady drgawek),
- drgawki,

- choroby wątroby,
- brak skuteczności leków stosowanych w niedokrwistości lub
- uczulenie na lateks (osłonka igły w półautomatycznym wstrzykiwaczu zawiera pochodną lateksu).

Specjalne ostrzeżenia

- Jeśli pacjent zauważy nasilenie zmęczenia i brak energii, może to oznaczać wystąpienie aplazji układu czerwokrwinkowego (PRCA), której przypadki odnotowywano. Aplazja układu czerwokrwinkowego oznacza, że organizm przestaje produkować lub zmniejsza produkcję czerwonych krwinek, co powoduje ciężką anemię. Jeśli pacjent ma takie objawy, wówczas powinien skontaktować się z lekarzem prowadzącym, który ustali najlepszy dla pacjenta przebieg leczenia niedokrwistości.
- Należy starać się utrzymać stężenie hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl.
- U pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek ryzyko wystąpienia poważnych problemów sercowych lub naczyniowych (zdarzeń sercowo-naczyniowych) jest zwiększone, jeśli stężenie hemoglobiny jest zbyt wysokie.
- Pacjenci z chorobą nowotworową powinni mieć świadomość, że lek Nespo może działać jako czynnik wzrostu komórek krwi i w pewnych okolicznościach może to niekorzystnie wpływać na istniejący nowotwór. W zależności od indywidualnej sytuacji pacjenta zaleconym leczeniem może być przetoczenie krwi. Należy omówić to z lekarzem.
- Stosowanie leku przez zdrowe osoby może powodować zagrażające życiu zaburzenia pracy serca lub naczyń krwionośnych.

Stosowanie leku Nespo z innymi lekami

Ilość krwinek czerwonych we krwi może wpływać na działanie cyklosporyny i takrolimusu. Należy poinformować lekarza o stosowaniu któregośkolwiek z tych leków.

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich przyjmowanych ostatnio lekach, również tych, które wydawane są bez recepty.

Stosowanie leku Nespo z jedzeniem i piciem

Jedzenie i picie nie wpływa na działanie leku Nespo.

Ciąża i karmienie piersią

Nie prowadzono badań działania leku Nespo u ciężarnych kobiet. Ważne jest, aby pacjentka poinformowała lekarza prowadzącego o:

- ciąży,
- podejrzeniu ciąży lub
- planach zajścia w ciążę.

Brak danych dotyczących przenikania darbepoetyny do ludzkiego mleka. Podczas stosowania leku Nespo należy przerwać karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn

Nespo nie powinien wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie urządzeń mechanicznych w ruchu.

3. JAK STOSOWAĆ NESPO W PÓLAUTOMATYCZNYM WSTRZYKIWACZU (SURECLICK)

Po przeprowadzeniu badań krwi lekarz zdecydował, że konieczne jest stosowanie leku Nespo, jeśli stężenie hemoglobiny jest równe 10 g/dl lub mniejsze. Wstrzyknięcie należy robić podskórnie i w związku z tym można stosować Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu. Lekarz prowadzący udzieli informacji o wskazanej dawce i częstotliwości podawania w celu utrzymania stężenia hemoglobiny w zakresie od 10 do 12 g/dl. To może się różnić w zależności od tego czy pacjent jest dorosły, czy jest dzieckiem.

Informacja dotycząca samodzielnego wstrzykiwania leku Nespo

Lekarz prowadzący zdecydował, że najkorzystniejsze będzie samodzielne wstrzykiwanie leku Nespo przez pacjenta, personel pielęgniarstwa lub opiekuna, przy pomocy półautomatycznego wstrzykiwacza. Lekarz prowadzący, personel pielęgniarstwa lub farmaceuta pokaże sposób samodzielnego wstrzykiwania przy pomocy półautomatycznego wstrzykiwacza. Nie należy podejmować prób wstrzykiwania leku bez uprzedniego przeszkolenia w zakresie tej techniki. **Nigdy nie należy wstrzykiwać samodzielnie leku Nespo do żyły. Półautomatyczny wstrzykiwacz został zaprojektowany wyłącznie do robienia wstrzyknięć podskórnych.**

Instrukcje dotyczące sposobu samodzielnego wstrzykiwania za pomocą półautomatycznego wstrzykiwacza przedstawiono w końcowej części tej ulotki.

Przewlekła niewydolność nerek

Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu podaje się w pojedynczym wstrzyknięciu raz w tygodniu, raz na dwa tygodnie lub raz w miesiącu.

Dawka początkowa leku Nespo na każdy kilogram masy ciała stosowana w leczeniu niedokrwistości wynosi:

- 0,75 mikrogramów raz na dwa tygodnie lub
- 0,45 mikrogramów raz w tygodniu.

Lekarz zleci regularne pobieranie krwi do badań w celu stwierdzenia reakcji niedokrwistości na leczenie i w razie konieczności może skorygować dawkę co cztery tygodnie leczenia.

Po ustąpieniu niedokrwistości lekarz będzie wciąż prowadził regularne badania krwi i ewentualnie ponownie skoryguje dawkę do potrzeb długotrwałego leczenia niedokrwistości. Lekarz prowadzący poinformuje o zmianie dawki.

Także ciśnienie tętnicze będzie mierzone w regularnych odstępach czasu, szczególnie na początku leczenia.

W niektórych przypadkach lekarz zleci uzupełniające stosowanie produktów żelaza.

Lekarz może zdecydować o zmianie sposobu podawania wstrzyknięć (z podskórnego na dożylny). W przypadku zmiany sposobu stosowania leku zostanie podana taka sama dawka, a następnie pobrane zostaną próbki krwi w celu potwierdzenia, że leczenie niedokrwistości przebiega bez zakłóceń.

Jeżeli lekarz zdecyduje o przerwaniu leczenia za pomocą r-HuEPO (erytropoetyny wytwarzanej metodami inżynierii genetycznej) i rozpoczęciu stosowania leku Nespo, przepisze również jak lek Nespo powinien być stosowany – raz na tydzień czy raz na dwa tygodnie. Droga podania jest taka

sama jak w przypadku r-HuEPO. Lekarz poinformuje o wielkości i częstotliwości przyjmowania stosowanej dawki oraz o dostosowaniu dawki, jeśli okaże się to konieczne.

Chemioterapia

Nespo podaje się raz na tydzień lub raz na trzy tygodnie w pojedynczym wstrzyknięciu, pod powierzchnię skóry.

Dawka początkowa stosowana w leczeniu niedokrwistości wynosi:

- 500 mikrogramów raz na trzy tygodnie (6,75 mikrogramów leku Nespo na każdy kilogram masy ciała) lub
- 2,25 mikrogramów (raz na tydzień) leku Nespo na każdy kilogram masy ciała.

Lekarz zleci regularne pobieranie krwi do badań w celu stwierdzenia wpływu leczenia na niedokrwistość i w razie konieczności może zmienić stosowaną dawkę. Leczenie zostanie zakończone po upływie około czterech tygodni od ukończenia chemioterapii. Lekarz poinformuje o dokładnym momencie zakończenia przyjmowania leku Nespo.

W niektórych przypadkach lekarz może zlecić uzupełniające stosowanie produktów żelaza.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Nespo

Zażywanie dawki leku Nespo większej niż zalecana nie powinno grozić poważnymi konsekwencjami. Niemniej jednak w takim przypadku należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, personelem pielęgniarskim lub farmaceutą. W razie złego samopoczucia należy niezwłocznie poinformować lekarza prowadzącego, personel pielęgniarski lub farmaceutę.

Pominięcie wstrzyknięcia dawki leku Nespo

W razie pominięcia dawki leku Nespo, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym w celu omówienia terminu wstrzyknięcia kolejnej dawki.

4. MOŻLIWE DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE

Jak każdy lek Nespo może powodować objawy niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

U pacjentów stosujących Nespo zaobserwowano następujące działania niepożądane:

Bardzo często (obserwowane u więcej niż 10 na 100 pacjentów)

- Wysokie ciśnienie krwi (nadciśnienie)
- Zatrzymanie płynów (obrzęki)

Często (obserwowane u więcej niż 1 na 100 pacjentów)

- Tworzenie się skrzepów krwi (zakrzepica)
- Ból w miejscu wstrzyknięcia
- Wysypka i (lub) zaczerwienienie skóry

Rzadko (obserwowane u więcej niż 1 na 10 000 pacjentów)

Ciężkie reakcje alergiczne z następującymi objawami:

- Nagłe, zagrażające życiu reakcje alergiczne (anafilaksje)
- Obrzęk twarzy, warg, jamy ustnej, języka lub gardła. Może powodować to trudności przy przełykaniu i w oddychaniu (obrzęk naczynioruchowy).
- Dusznosć

- Wysypka skórna
- Pokrzywka

Bardzo rzadko (obserwowane u mniej niż 1 na 10 000 pacjentów)

- Aplazja układu czerwonego (niedokrwistość, nasilenie zmęczenia, brak energii).

U pacjentów przyjmujących Nespo raportowano o występowaniu drgawek (ataków i napadów).

Jeśli którykolwiek z objawów niepożądanych utrzymuje się lub wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiadomić lekarza prowadzącego, personel pielęgniarstwa lub farmaceutę.

5. JAK PRZECHOWYWAĆ LEK NESPO

Przechowywać w miejscu niedostępnym i niewidocznym dla dzieci. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w lodówce (2°C – 8°C). Nie zamrażać. Nie stosować leku Nespo, jeśli podejrzewa się, że został zamrożony.

Jeśli wstrzykiwacz został wyjęty z lodówki i pozostawał w temperaturze pokojowej około 30 minut przed wstrzyknięciem, powinien być użyty w ciągu 7 dni lub wyrzucony.

Nie stosować leku Nespo po upływie terminu ważności zamieszczonego na kartoniku i etykiecie półautomatycznego wstrzykiwacza po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień danego miesiąca.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji lub domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. INNE INFORMACJE

Co zawiera lek Nespo

Nespo (SureClick) jest dostępny w postaci półautomatycznych wstrzykiwaczy zawierających 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 80, 100, 130, 150, 300 lub 500 mikrogramów substancji czynnej – darbepoetyny alfa.

Nespo zawiera również dwufosforan sodu, wodorofosforan sodu, chlorek sodu, polisorbát 80 i wodę do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Nespo i co zawiera opakowanie

Nespo powinien być przejrzystą, bezbarwną lub lekko opalizującą cieczą. Nie wolno używać leku, jeśli widoczne są zmętnienia lub drobiny.

Nespo (SureClick) jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 pudełko z półautomatycznym wstrzykiwaczem lub 4 pudełka (nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie).

Podmiot odpowiedzialny

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

Włochy

Wytwórca

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Holandia

Inne informacje

W celu uzyskania dodatkowych informacji na temat tego leku należy zwrócić się do lokalnego przedstawiciela podmiotu posiadającego zezwolenie na produkcję i dopuszczenie do obrotu leku Nespo.

Data zatwierdzenia ulotki:

Szczegółowa informacja o tym leku jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji ds. Produktów Leczniczych (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

7. INSTRUKCJA DOTYCZĄCA SAMODZIELNEGO WSTRZYKIWANIA LEKU NESPO ZA POMOCĄ PÓLAUTOMATYCZNEGO WSTRZYKIWACZA (SURECLICK)

W tej części podano informacje dotyczące samodzielnego wykonywania wstrzyknięć leku Nespo przy pomocy półautomatycznego wstrzykiwacza. Nie należy podejmować prób samodzielnego wstrzykiwania leku bez wcześniejszego przeszkolenia przeprowadzonego przez lekarza prowadzącego, personel pielęgniarski lub farmaceutę. W przypadku zapytań jak wstrzykiwać, należy zwrócić się z prośbą o pomoc do lekarza prowadzącego, personelu pielęgniarskiego lub farmaceuty.

W jaki sposób samodzielnie lub z pomocą innej osoby wykonać wstrzyknięcie leku Nespo w półautomatycznym wstrzykiwaczu?

Lekarz prowadzący przepisał wykonywanie wstrzyknięcia leku Nespo przy pomocy półautomatycznego wstrzykiwacza do tkanki położonej tuż pod skórą. Lekarz prowadzący, personel pielęgniarski lub farmaceuta udzieli informacji o wielkości dawki i częstotliwości przyjmowania leku Nespo. Należy użyć oddzielnego wstrzykiwacza do wykonania każdego wstrzyknięcia.

Wyposażenie:

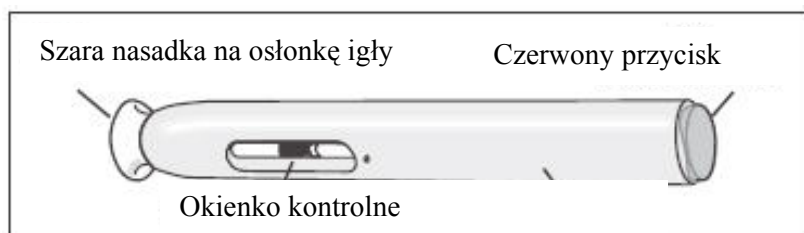
W celu wykonania samodzielnego wstrzyknięcia konieczne jest przygotowanie:

- nowego półautomatycznego wstrzykiwacza zawierającego lek Nespo oraz
- gazików nasączonych alkoholem lub podobnym środkiem.

Przygotowanie do wstrzyknięcia leku Nespo?

1. Wyjąć lek z lodówki. Pozostawić w temperaturze pokojowej na około 30 minut. Dzięki temu wstrzyknięcie będzie mniej bolesne. Nie należy ogrzewać leku Nespo w inny sposób (na przykład w kuchence mikrofalowej lub w gorącej wodzie). Co więcej, nie należy pozostawiać ampulko-strzykawki w miejscu, gdzie jest ona narażona na bezpośrednie działanie światła słonecznego.
2. Nie wstrząsać półautomatycznym wstrzykiwaczem.

3. **Nie zdejmować** szarej nasadki z osłonki igły półautomatycznego wstrzykiwacza aż do momentu kiedy wszystko przygotowane jest do wykonania wstrzyknięcia.
4. Upewnić się, że dawka jest właściwa i zgodna z przepisaną przez lekarza.
5. Sprawdzić termin ważności na półautomatycznym wstrzykiwaczu (EXP:). Nie stosować leku, jeśli upłynął ostatni dzień miesiąca terminu ważności wskazanego na etykiecie.
6. Sprawdzić wygląd leku poprzez okienko kontrolne. Nespo musi być przejrzystą, bezbarwną lub lekko opalizującą cieczą. Nie wolno używać leku, jeśli widoczne są zmętnienia lub drobiny.
7. **Starannie umyć ręce.**
8. Zgromadzić niezbędne przedmioty w jednym, łatwo dostępnym, dobrze oświetlonym i czystym miejscu.



7a. Wybór i przygotowanie miejsca wstrzyknięcia

1. Należy wybrać miejsce wstrzyknięcia

Aby półautomatyczny wstrzykiwacz działał prawidłowo, miejsce wstrzyknięcia powinno być napięte.

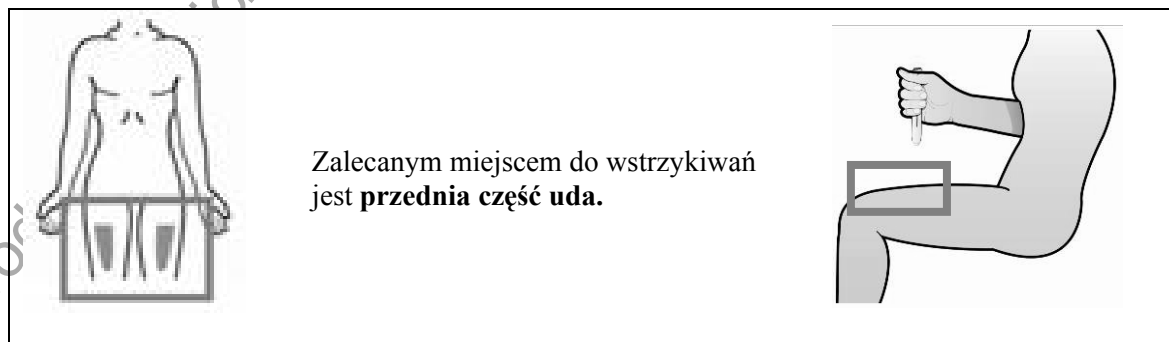
Zaleca się podawanie leku Nespo przy użyciu półautomatycznego wstrzykiwacza w przednią część uda.

Zmiana miejsca wstrzyknięcia:

W celu uniknięcia bolesności należy zmieniać miejsce wstrzykiwań.

Nie należy wstrzykiwać leku w miejsca, gdzie skóra jest obolała, sina, zaczerwieniona lub twarda. Należy również unikać okolic blizn i znamion.

- 2a. Informacje dotyczące zalecanego miejsca wstrzykiwań



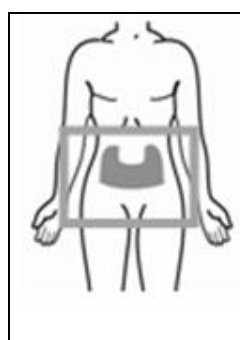
2b. Informacje dotyczące innych miejsc wstrzykiwania

Używając do wstrzyknięcia innego miejsca niż zalecane ważne jest, aby skóra w tym miejscu była odpowiednio napięta, co umożliwi poprawne i całkowite wstrzyknięcie.

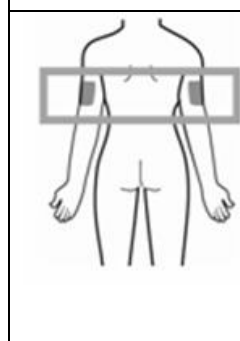


Sposób napinania skóry

Należy zadbać, aby skóra pod i wokół wstrzykiwacza była napięta. Aby osłonka igły schowała się w tłoku wstrzykiwacza i odblokowała go, należy odpowiednio mocno przycisnąć wstrzykiwacz do skóry.



Można wykonywać wstrzyknięcie w brzuch, w promieniu 5 cm od pępka. W celu wykonania prawidłowego wstrzyknięcia w brzuch zalecane jest położenie się na plecach i naciągnięcie skóry w miejscu wstrzyknięcia w celu utworzenia napiętej powierzchni.



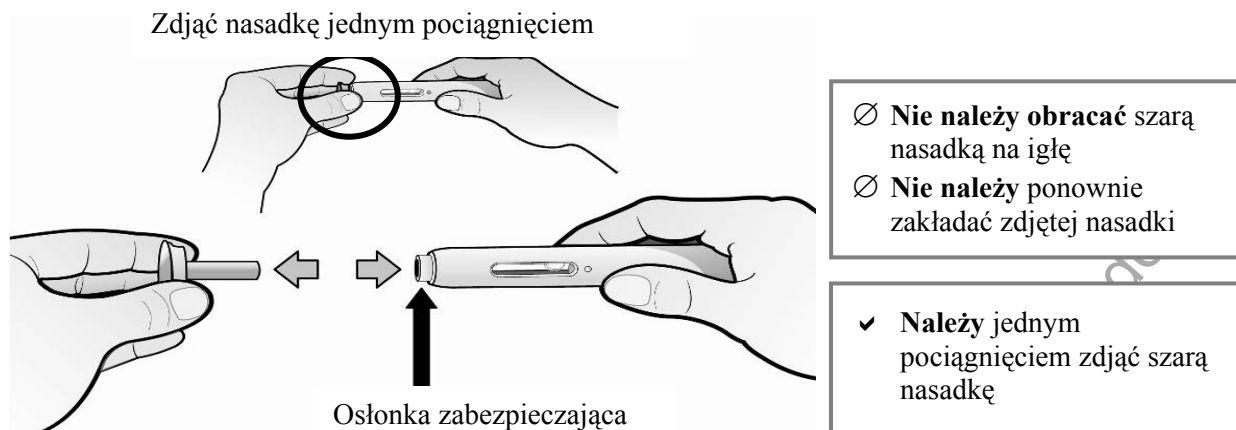
Jeżeli inna osoba wstrzykuje lek, może zrobić to w tylną, górną część ramienia. W celu wykonania wstrzyknięcia w górną część ramienia zaleca się naciągnięcie skóry w miejscu wstrzyknięcia, aby uzyskać napiętą powierzchnię.

3. Przygotowanie miejsca

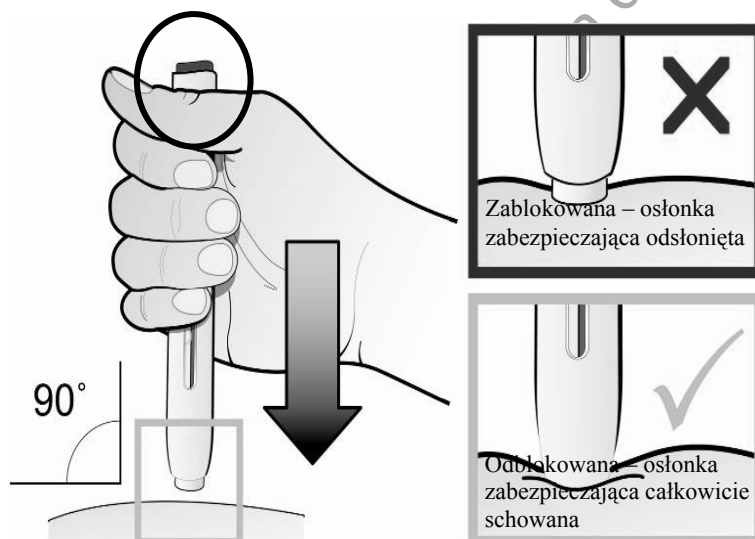
W celu przygotowania okolicy na skórze, gdzie będzie wstrzykiwany Nespo miejsce wstrzyknięcia należy przetrzeć gazikiem nasączonym alkoholem. **Przed wstrzyknięciem leku nie należy ponownie go dotykać.**

7b. Wstrzyknięcie leku Nespo przy pomocy półautomatycznego wstrzykiwacza

1. Należy zdjąć z igły szarą nasadkę



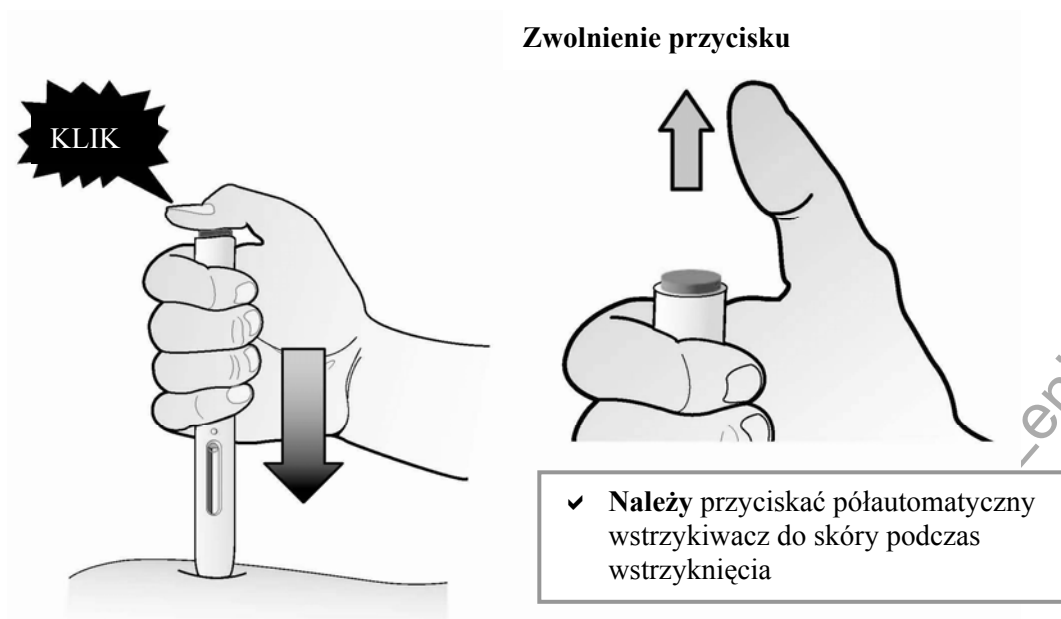
2. Nie należy dotykać czerwonego przycisku. W celu odblokowania osłonki zabezpieczającej należy przycisnąć półautomatyczny wstrzykiwacz do skóry.



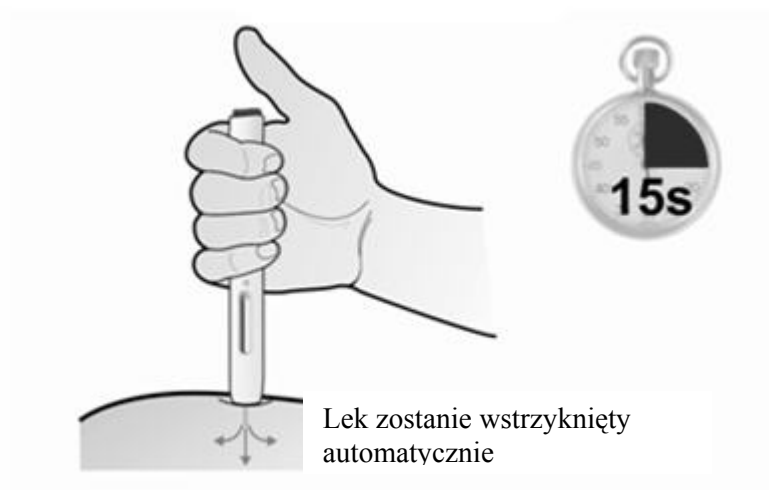
❌ **Nie należy** naciskać czerwonego przycisku dopóki osłonka zabezpieczająca całkowicie się nie schowa.

- ✓ **Należy** przycisnąć półautomatyczny wstrzykiwacz do skóry, aby żółta osłonka zabezpieczająca schowała się całkowicie i czerwony przycisk odblokował się.
- ✓ **Należy** trzymać wstrzykiwacz pod właściwym kątem (90°) do miejsca wstrzyknięcia.

3. Należy na krótko wcisnąć, a następnie zwolnić czerwony przycisk.



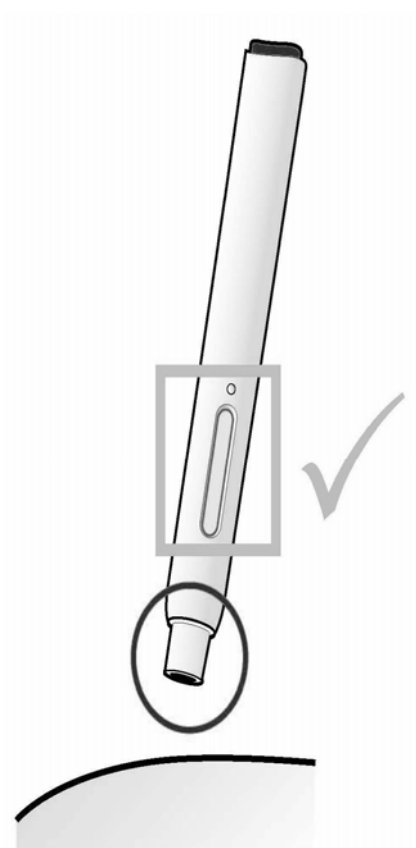
4. Należy powoli policzyć do 15, aby zakończyć wstrzyknięcie.



✗ Nie należy poruszać półautomatycznym wstrzykiwaczem podczas wstrzyknięcia.

- ✓ Należy poczekać do zakończenia wstrzyknięcia i dopiero wtedy zwolnić nacisk na skórę.
- ✓ Można usłyszeć drugie kliknięcie, gdy czerwony przycisk cofa się do pierwotnego położenia.

5. Należy sprawdzić okienko kontrolne w celu potwierdzenia wstrzyknięcia całej dawki leku.



- ✓ **Należy** sprawdzić czy okienko kontrolne zmieniło kolor na żółty.
- ! Jeśli okienko kontrolne nie jest żółte, należy skontaktować się z lekarzem prowadzącym, pielęgniarką lub farmaceutą.

Po użyciu osłonka zabezpieczająca igłę przesunie się w dół.

Jeśli w miejscu ukłucia pojawi się kropla krwi, należy ją delikatnie wytrzeć wacikiem lub gazikiem.

Nie wolno pocierać skóry w miejscu wstrzyknięcia. Jeśli jest to konieczne, w miejscu wstrzyknięcia można przykleić plaster.

Ważne:

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy bez wahania zwrócić się o pomoc do lekarza prowadzącego lub personelu pielęgnarskiego.

Usuwanie zużytych półautomatycznych wstrzykiwaczy

- Nie wolno NIGDY ponownie użyć wstrzykiwacza z lekiem Nespo.
- Nie wolno NIGDY ponownie zakładać szarej nasadki na igłę zużytego półautomatycznego wstrzykiwacza.
- Zużyty półautomatyczny wstrzykiwacz należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami. Należy zapytać farmaceutę co zrobić z lekami, których się już nie potrzebuje. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

Dodatkowo może być dołączona oddzielna ulotka:

Krótką instrukcją użycia leku w formie wstrzykiwacza – strona przednia

POLSKI	Nespo SureClick półautomatyczny wstrzykiwacz - Przeczytaj całą ulotkę przed użyciem			
	Zalecanym miejscem jest przednia część uda	Inne miejsca to brzuch lub tylna, górna część ramienia	Napnij skórę w innych miejscach wstrzyknięcia Napnij Miejsce wstrzyknięcia musi być napięte	Odwróć kartkę, aby poznać kolejność kroków wstrzyknięcia

Krótką instrukcją użycia leku w formie wstrzykiwacza – strona tylna

POLSKI	(1) Zdejmij szarą nasadkę z igły	(2) Nie dotykaj czerwonego przycisku. Przyciśnij wstrzykiwacz do skóry, aby odblokować osłonkę zabezpieczającą.	(3) Krótco wciśnij i zwolnij czerwony przycisk	(4) Policz wolno do 15, aby zakończyć wstrzyknięcie	(5) Sprawdź okienko kontrolne
	⊘ Nie obracaj szarą nasadką	✗ Zablockowana ✓ Odblokowana	Klik Trzymaj odblokowaną osłonkę przy skórze		✓ Jeśli okienko jest żółte, wstrzyknięta dawka jest całkowita